

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**Departamento de Estomatología III**



**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la  
regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar  
atrófica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Alberto Ortiz Vigón**

**Director**

**Mariano Sanz Alonso**

**Madrid, 2018**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Odontología

Departamento de Estomatología III



**Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en  
bloque para la regeneración ósea horizontal de  
la cresta ósea alveolar atrófica**

**Alberto Ortiz-Vigón**

TESIS DOCTORAL

Director

**Prof. Dr. D. Mariano Sanz**

**Madrid, 2017**



# Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

**Alberto Ortiz-Vigón**

**Prof. Dr. D. Mariano Sanz**

Director

Departamento de Estomatología III

Facultad de Odontología

Universidad Complutense de Madrid



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**2017**





*A Esperanza y mis padres, con todo mi amor y agradecimiento*



Un objetivo sin un plan es solo un deseo.  
**Antoine de Saint-Exupéry**

Man approaches the unattainable truth through a succession of errors.  
**Aldous L. Huxley**

# Índice de Contenidos

<b>Agradecimientos</b>	<b>11</b>
<b>Prefacio</b>	<b>13</b>
<b>Resumen</b>	<b>15</b>
<b>Abstract</b>	<b>17</b>
<b>Introducción</b>	<b>19</b>
Principios biológicos de la regeneración ósea	19
Proceso de cicatrización de los injertos óseos	33
Cicatrización de implantes en hueso regenerado	43
<b>Justificación</b>	<b>51</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>53</b>
<b>Objetivos</b>	<b>55</b>
<b>Material, métodos y Resultados</b>	<b>57</b>
I.    Sanz-Sánchez, I., Ortiz-Vigón, A., Sanz-Martín, I., Figuero, E., Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Dental Research</i> . 94(9 Suppl): 128S-142S.	
II.   Ortiz-Vigón, A., Suarez, I., Martinez-Villa, S., Sanz-Martín, I., Sanz, M. (2017) Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. <i>Clinical         Oral Implants Research</i> . Accepted for publication.	
III.  Ortiz-Vigón, A., Martinez-Villa, S., Suarez, I., Vignoletti, F., Sanz, M. (2017) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. <i>International Journal of Implant Dentistry</i> . Accepted for publication.	
<b>Discusión</b>	<b>71</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>85</b>
<b>Conclusions</b>	<b>87</b>
<b>Referencias</b>	<b>89</b>
<b>Anexos</b>	<b>101</b>

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

# Agradecimientos

Quisiera agradecer la consecución de este hito académico a todas las personas que han contribuido tanto directamente como indirectamente a la elaboración de este proyecto. Al acercarse el fin de esta dura pero bonita y gratificante etapa y echar la mirada atrás me resulta imposible desligar todos esos momentos pasados con las personas que han formado parte de ellos y quisiera aprovechar estas líneas para agradecerles su trabajo, consejo, apoyo y dedicación durante todos estos años.

Prof. Mariano Sanz Alonso,

Como director de esta tesis doctoral y como mentor y maestro. Por haberme guiado y mostrado, a través del ejemplo, la importancia del esfuerzo, la perseverancia y el rigor. Por haberme inculcado la pasión por esta profesión y por haberme brindado la oportunidad de formar parte de sus proyectos. Su impronta quedará reflejada para siempre en mi vida personal y profesional.

Prof. David Herrera González,

Como maestro y modelo a seguir. Por su incommensurable entrega a la ciencia y la docencia. Por haberme mostrado, con el ejemplo, la ética en el trabajo y el rigor científico.

Dr. Dino Calzavara,

Como profesor y amigo. Por su infinita dedicación y entrega a mi formación como especialista y por hacerme valedor de su afecto durante todos estos años. Por haberme dado y enseñado tanto sin pedir nada a cambio.

Dr. Fabio Vignoletti,

Como amigo y guía en este y tantos otros proyectos. Por haberme brindado su apoyo y consejo cuando lo necesitaba. Por haberme transmitido su entusiasmo por la investigación y sobretodo por haberme brindado su cariño y amistad.

Dr. Iñaki Suarez Soto,

Como compañero de este proyecto de investigación y como amigo. Por haber trabajado conmigo durante todos estos años. Por su dedicación, implicación y por haber tenido siempre la mejor de las actitudes en lo personal y lo profesional.

Ignacio Sanz-Sánchez e Ignacio Sanz-Martín.

A mis compañeros de fatigas, pero sobre todo amigos. Por haberme transmitido siempre su apoyo y cariño incondicional en los buenos y en los malos momentos. Por concederme su amistad y afecto tanto en la cercanía como en la distancia. Por todos los buenos momentos vividos juntos y por muchos más por vivir.



A Elena Figuera, Esperanza Gross, Sergio Martinez-Villa, Estela Maldonado, Asal Shikhan, Juan Gomez-Bollaín y Fernando Muñoz, por su participación y dedicación en los artículos que conforman la presente tesis, sin su trabajo y ayuda no me habría sido posible conseguirlo.

A todos mis profesores del master de Periodoncia, en especial a Luis Aracil, Federico Herrero, Juan Blanco, Ion Zabalegui, Gustavo Cabello y Raúl Caffesse. Por su encomiable entrega a la docencia y por enorme contribución a mi formación.

A todos mis compañeros del master, y en especial a Patricia, Silvia, Nicola, Nacho, Simone y Xavi. Por haber hecho de aquellos años una etapa especial e inolvidable.

To all the team of the department of periodontology in Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. I am especially obliged to Prof. Tord Berglundh, Prof. Ingemar Abrahamsson and Prof. Jan Lindhe, for hosting me so well and spend their valuable time and resources instructing me on the field of microscopy and histology.

To Dr. Jan Derks, for making me feel at home in Gothenburg and being so generous. For giving me his friendship without asking for anything in return. For being a model of person, researcher and professor to take example on.

A mis amigos, maestros y compañeros de PerioCentrum, Alfonso, Daniel, Fabio y Ramón. Por haberme enseñado tanto y haberme concedido su amistad y afecto.

A mis amigos de la “Cuadrilla”, por todos estos años de amistad incondicional. Porque, aunque no os he dedicado el tiempo que merecíais, siempre me habéis recibido con los brazos abiertos y una gran sonrisa.

A toda mi familia, por haber sido tan comprensivos en mis ausencias y en el menoscabo del tiempo dedicado a vosotros.

A mis padres, Carmen y Ramón, por haber sido, ambos, un modelo a seguir en lo personal y en lo profesional. Por haber estado ahí, siempre y de forma incondicional.

A Esperanza, mi socia de vida, mi Amor. Sin su apoyo, su dedicación y sin su infinita paciencia no hubiese sido capaz de seguir. Por alegrarme cada día de mi vida y por hacerme tan feliz.

## Prefacio

La presente tesis doctoral está basada en las siguientes publicaciones, referidas a lo largo del texto.

- I. Sanz-Sánchez, I., Ortiz-Vigón, A., Sanz-Martín, I., Figuero, E., Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*. **94**(9 Suppl): 128S-142S.
- II. Ortiz-Vigón, A., Suarez, I., Martinez-Villa, S., Sanz-Martín, I., Sanz, M. (2017) Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clinical Oral Implants Research*. Accepted for publication.
- III. Ortiz-Vigón, A., Martinez-Villa, S., Suarez, I., Vignoletti, F., Sanz, M. (2017) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. *International Journal of Implant Dentistry*. Submitted for publication (*under review*).

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

# Resumen

## Antecedentes

El abordaje más apropiado para el tratamiento con implantes dentales es, primero planificar la prótesis idónea para el paciente y posteriormente la colocación de los implantes en la posición que permitan alcanzar el objetivo terapéutico. Las atrofas óseas de la cresta alveolar van a condicionar dicha posición idónea de los implantes y por lo tanto será necesario corregir las deficiencias mediante procedimientos de aumento, simultáneos o previos a la colocación de implantes.

La mayoría de los estudios de aumento óseo lateral han utilizado la combinación de diferentes injertos óseos y barreras membrana. No obstante, no hay una evidencia objetiva y precisa sobre cuál es el injerto óseo y/o la membrana ideal.

## Objetivos

La finalidad de este trabajo es evaluar la eficacia clínica de los procedimientos de aumento óseo horizontal para la colocación de implantes dentales.

Realizar una revisión comparativa y ponderada de la evidencia científica, basada en las publicaciones que realizasen procedimientos de aumento lateral de la cresta alveolar con colocación simultánea o diferida de implantes dentales. (I)

Analizar la seguridad y eficacia de un nuevo xenoinjerto óseo en bloque para la regeneración ósea horizontal en pacientes con una atrofia severa de la cresta alveolar, de forma previa a la colocación de implantes dentales. (II) (III)

## Material, métodos y resultados

Publicación (I) Se utilizaron las directrices de PRISMA para la revisión sistemática. Los resultados del meta-análisis mostraron que, para el abordaje simultáneo, los procedimientos que combinaban sustitutos óseos con membranas barrera se asociaban con resultados superiores con un significativo recubrimiento vertical del implante (WMD = 4.28 mm). La intervención más frecuentemente utilizada fue la combinación de xenoinjerto y membrana reabsorbible. Para el abordaje diferido de colocación de implantes, la intervención más frecuentemente utilizada fue el injerto óseo autólogo en bloque (WMD = 4.25 mm) y entre todos los procedimientos previos a la colocación de

implantes la media de ganancia horizontal fue de 3.90 mm.

Publicación (II) Quince pacientes un colapso severo de la cresta alveolar a los que se les realizó un procedimiento de aumento óseo mediante la utilización del CXBB en bloque. Once pacientes (84.6%) ganaron suficiente volumen óseo para la colocación de implantes sin la necesidad de aumento secundario o re-contorneado óseo. La anchura media de la creta en basal era de 2.78 mm (0.57 DE) y la anchura median en la re-entrada fue de 6.90 mm (1.22 DE), lo que representa una ganancia media de anchura de creta de 4.12mm (1.32 DE). La incidencia de dehiscencias del tejido blando durante el seguimiento fue del 35.7%, ocurriendo en 5 de 14 pacientes en diferentes momentos.

Publicación (III) Se tomaron muestras histológicas óseas mediante una trefina del lecho de los implantes de 13 pacientes tratados con CXBB. El análisis histomorfométrico reveló una media del 26.90% (12.21 DE) de hueso vital mineralizado (MVB), 21.37% (7.36 DE) de CXBB residual, 47.13% (19.15 DE) de tejido conectivo no mineralizado y un 0.92% de DBBM. El análisis inmuno-histoquímico reveló una gran cantidad de células y estructuras positivas para OPN con un 8.12% (4.73 DE), una menos proporción de células multinucleadas positivas para TRAP con un 5.09% (4.91%), un 4.09% (4.34 DE) de células positivas para OSC y una reducida cantidad de marcado inmunológico para ALP con un 1.63% (2 DE).

## Conclusiones

Tanto el abordaje simultáneo, como el diferido obtuvieron una elevada supervivencia y tasa de éxito para los implantes colocados en el lecho regenerado (>95%). Mediante el uso de CXBB se consiguió un significativo aumento de la anchura de la cresta ósea permitiendo la colocación diferida de implantes en la mayoría de los pacientes tratados. En vista de los resultados histológicos y de la pérdida de implantes, de debe prestar especial atención a prevenir las dehiscencias del tejido blando cuando se utilice CXBB en atrofas severas de la cresta ósea.

**Palabras clave:** estudio clínico, aumento de cresta alveolar, regeneración ósea, sustitutos óseos, heteroinjertos, histología, inmuno-histoquímica implante dental

# Efficacy of xenogenic bone blocks for the horizontal bone regeneration of the atrophic bony alveolar crest

## Abstract

### Background

The most appropriate approach for treatment with dental implants is first of all to plan the ideal prosthesis for the patient and afterward to place the implants in the optimal position for achieving the planned therapeutic goal. Bone atrophies of the alveolar crest will condition this ideal position of the implants and therefore, bone augmentation procedures would be necessary either simultaneous or previous to the implant insertion. Most studies aiming for lateral bone augmentation have used the principles of guided bone regeneration by combining different bone replacement grafts and barrier membranes. There is, however, no clear evidence of which is the ideal graft or membrane material.

### Objetives

The aim of the present work is to assess the clinical efficacy of the horizontal bone augmentation procedure for dental implants placement.

Perform a systematic review to assess the efficacy of these interventions by analyzing studies evaluating bone augmentation through either the staged or the simultaneous approach. (I)

To evaluate the safety and efficacy of placing a new collagenated xenogeneic bone block (CXBB) graft for the lateral bone augmentation of the severe atrophic alveolar crest prior to implant placement. (II) (III)

### Material, methods & results

Study (I) The PRISMA guideline for systematic reviews was used. The results of the meta-analysis showed, for the simultaneous approach, a statistically significant defect height reduction when all treatments were analyzed together (WMD = 4.28 mm). The intervention combining bone replacement grafts with barrier a membrane was associated with superior outcomes. The most frequently used intervention was the combination of xenograft and

bioabsorbable membrane. Similarly, for the staged approach, there was a statistically significant horizontal gain when all treatment groups were combined (WMD = 3.90 mm). The most frequently used intervention was the use of autogenous bone blocks.

**Study (II)** Fifteen patients presenting a severe collapse of the alveolar crest, a ridge augmentation procedure was performed using CXBB. Eleven patients (84.6%) gained enough bone volume for implant insertion without additional contouring or secondary bone augmentation. The mean crest width at baseline was 2.83 mm (SD 0.57) and the mean crest width at re-entry was 6.90 mm (SD 1.22), with a mean ridge width increase of 4.12 mm (SD 1.32). Soft tissue dehiscence occurred during the follow-up in 5 out of 15 patients (33.3%) at different time points.

**Study (III)** Bone biopsies were obtained from the implant layer with a trephine from 13 patients treated with CXBB. Histomorphometric analysis showed a mean of 26.90% (SD 12.21) of mineralized vital bone (MVB), 21.37% (SD 7.36) of residual CXBB, 47.13% (SD 19.15) of non-mineralized tissue and 0.92% of DBBM. The immunohistochemical analysis revealed a large number of OPN positive cells 8.12% (SD 4.73), a lower proportion of TRAP positive multinuclear cells 5.09% (SD 4.91), OSC positive cells 4.09% (SD 4.34), and a limited amount of ALP positive cells 1.63% (SD 2).

## Conclusions

Both treatment strategies led to high survival and success rates (>95%) for the implants placed on the regenerated sites.

By means of CXBB a significant horizontal crestal width gains was achieved, allowing a secondary implant placement in the majority of the patients.

In light of the histological outcomes and implant failures, special attention must be placed to prevent soft tissue dehiscence when CXBB is used in severe atrophic alveolar crests.

**Key words:** clinical trial, alveolar ridge augmentation, bone regeneration, bone substitutes, heterografts, histology, immunochemistry, dental implants

# Introducción

## Principios biológicos de la regeneración ósea

El proceso alveolar presente en la mandíbula y en el maxilar contiene alveolos que proveen al diente de soporte estructural y biológico como parte del periodonto, formado por el hueso alveolar de inserción, el ligamento periodontal, el cemento radicular, el tejido conectivo y la encía. La pérdida ósea del proceso alveolar es un fenómeno que puede acontecer a lo largo de la vida por diferentes motivos. Las causas de esta reabsorción ósea pueden ser debidas a una infección crónica o aguda, un traumatismo, una patología local o sistémica, o como consecuencia de la enfermedad periodontal avanzada, pero la causa más frecuente de deficiencia ósea en la cresta residual edéntula es la merma de la función mecánica derivada de la extracción o pérdida dental (Sanz & Vignoletti 2015).

## Biología ósea

### *Atrofia del proceso alveolar*

Esta reabsorción ósea fisiológica tras la extracción del diente se ha corroborado en estudios clínicos con una pérdida de entorno al 25% del volumen óseo tras el primer año (Schropp, et al. 2003). En un estudio experimental se halló que la reabsorción de las paredes buco-linguales acontecía en dos fases que se solapaban. En una primera fase, se reabsorbía el hueso fasciculado de inserción y se reemplazaba por una matriz ósea. La segunda fase de remodelación se producía desde el exterior de las paredes óseas alveolares con una reabsorción de estas teniendo como resultado una pérdida vertical y horizontal del proceso alveolar (Araujo & Lindhe 2005).



La ley de Wolff sugiere que el tejido óseo tiene la capacidad de adaptar su masa y estructura en función de la demanda mecánica (Wolff 1892). Cuando una estructura, como por ejemplo la mandíbula, recibe una carga, sufre una deformación debido a las tensiones y las fuerzas en la estructura. Mediante el conocimiento de la geometría de una estructura, su composición y propiedades y las cargas sobre dicha estructura es posible calcular las tensiones y las fuerzas que recibe (Timoshenko & Goodier 1969).

Existe gran cantidad de literatura que avala el efecto de las fuerzas mecánicas sobre la masa y la estructura ósea. El hueso lamelar y esponjoso se alinean, predominantemente, con las principales fuerzas causadas por las cargas dominantes (Skedros & Baucom 2007) lo que permite la economización de la materia ósea. Los cambios en los vectores de fuerza originan a su vez cambios en la dirección y estructura de las trabéculas del hueso esponjoso (Pontzer, et al. 2006). La masa ósea depende fundamentalmente de la magnitud de la fuerza y la cantidad de ciclos de tensión por unidad de tiempo (Stanford & Brand 1999).

Tras la reabsorción del hueso fasciculado de inserción, el alveolo se rellena gradualmente con hueso lamelar y esponjoso, lo que convertirá la cresta edéntula en una sección más rígida tanto para las fuerzas de torsión horizontales como verticales (Qin, et al. 1998). Una consecuencia directa derivado de este cambio es que se va a reducir la cantidad de fuerza que recibe el hueso en dicha sección lo que se añade a la reducción de la carga funcional masticatoria que transmitía el diente perdido (Hansson & Halldin 2012). Por lo tanto, las disminuciones de las fuerzas conllevan una pérdida ósea fisiológica (Tezval, et al. 2011). Dicha reabsorción ósea persiste hasta que las fuerzas sobre el hueso remanente alcanzan los niveles previos a la extracción, lo que altera significativamente el perfil tridimensional de la cresta y la disponibilidad ósea para colocar implantes dentales con el objetivo de rehabilitar la función masticatoria y la estética de los pacientes.

### *Rehabilitación de pacientes desdentados*

Los implantes dentales son un medio para anclar una prótesis dental en situaciones de edentulismo parcial o total. Mediante la evolución de los conceptos clínicos y las estrategias terapéuticas, los pacientes con ausencias dentales se pueden beneficiar de una solución para mejorar su calidad de vida. Los resultados de los tratamientos mediante implantes dentales correctamente ejecutados revelan una elevada tasa de éxito y de supervivencia tanto de los implantes como de las prótesis dentales (Moraschini, et al. 2015). A lo largo de los años se han identificado ciertos factores críticos para el éxito a largo plazo de los implantes y sus restauraciones protodóncicas.

La disponibilidad ósea es uno de los principales pre-requisitos para la seguridad y predictibilidad de la colocación de implantes dado que se requiere una adecuada cantidad de hueso para alcanzar una estabilidad mecánica, imprescindible para la osteointegración (Berglundh, et al. 2003). Más aún, el objetivo de alcanzar un adecuado resultado funcional y estético requiere la colocación del implante en una posición tridimensional óptima que permita su rehabilitación con la restauración protodóncica previamente planificada. Actualmente el abordaje más apropiado para el tratamiento con implantes dentales es, primero planificar la prótesis idónea para el paciente y posteriormente colocar los implantes en la posición que permitan alcanzar el objetivo terapéutico consensuado (Benic & Hammerle 2014). Las atrofi as óseas de la cresta alveolar edéntula tanto en sentido horizontal como vertical van a condicionar dicha posición idónea de los implantes y por lo tanto será necesario corregir las deficiencias mediante procedimientos de aumento de hueso, ya sean simultáneos o previos a la colocación de las fijaciones. Estas alteraciones de la cresta ósea pueden variar en función de la región del maxilar afectada al igual que las demandas funcionales y estéticas de los pacientes a tratar, por lo que es imprescindible una individualización de la valoración de las necesidades terapéuticas. Se debe evaluar clínicamente y sobre todo, mediante radiografías tridimensionales (CBCT), la cresta alveolar residual (Sanz & Vignoletti 2015). Un minucioso diagnóstico de la cresta alveolar residual es fundamental para la selección de la estrategia terapéutica y el material adecuado para cada situación.

## Principios biológicos de regeneración ósea

El procedimiento de aumento óseo se debe fundamentar en un conjunto de principios biológicos de cicatrización claves para el éxito del tratamiento. El cierre primario sin tensión, la promoción de la proliferación y diferenciación celular y la estabilidad e integridad del coágulo son algunos de esos principios biológicos.

### *Cierre por primera intención*

El cierre primario de la herida es necesario para asegurar un entorno propicio para la curación y se debe asegurar mediante una adecuada sutura del colgajo, lo que requiere una cantidad mínima de tejido blando previa a cualquier procedimiento regenerativo. El colgajo debe cubrir el área regenerada y una vez suturado debe permanecer relativamente inmóvil y sin tensión (Hammerle & Jung 2003).

### *Proliferación celular*

Una adecuada proliferación y diferenciación celular son aspectos fundamentales durante el proceso de cicatrización a fin de proporcionar las células angiogénicas y osteogénicas necesarias para la regeneración. Las principales fuentes de células con capacidad osteogénica son el periostio, el endostio de las paredes del defecto y la medula ósea. Estas células incluyen a los osteoblastos y células mesenquimales indiferenciadas que, mediante la adecuada concentración de moléculas de señalización, nutrientes y factores de crecimiento, tienen la capacidad de diferenciarse hacia osteoblastos. Dicho proceso requiere un adecuado aporte vascular que provea no solamente de oxígeno y nutrientes, sino que además represente una fuente de células mesenquimales indiferenciadas.

### *Estabilidad del coágulo*

La estabilidad del coágulo es otro factor clave en la cicatrización y es extremadamente importante dado que el coágulo es un promotor de la formación del tejido de granulación, que bajo las condiciones adecuadas de curación se transformará en una matriz osteoide y posteriormente en hueso maduro. Además, el coágulo contiene una gran cantidad de moléculas de señalización que se pueden categorizar en tres grandes grupos: (1) citocinas pro-

inflamatorias (interleucinas (IL-1, IL-8, TNF)), (2) factores de crecimiento (TGF- $\beta$ , PDGF, IGF-1, FGF-2) y (3) factores angiogénicos que actúan como moléculas de señalización estimulando el reclutamiento celular y promoviendo la angiogénesis y la reparación/regeneración ósea (Ai-Aql, et al. 2008). En la mayoría de las situaciones clínicas la estabilidad del coágulo solo se puede asegurar proporcionando un espacio físico mediante el uso de una estructura con cierta resistencia mecánica y asegurando la exclusión del crecimiento de células epiteliales y conectivas provenientes del colgajo mucoso mediante la utilización de membranas barrera (Gielkens, et al. 2008, Nyman, et al. 1995).

## Regeneración ósea guiada

La regeneración ósea guiada es uno de las técnicas más estudiadas y extendidas para el aumento óseo en defectos alveolares localizados. A principios de los años ochenta del siglo pasado una serie de estudios experimentales descubrieron la posibilidad de regenerar los tejidos periodontales perdidos mediante el principio de la exclusión celular (Nyman, et al. 1980) (Karring, et al. 1980). Así, observaron que las células que primero colonizan la lesión van a determinar el tipo de tejido que en última instancia ocupará el espacio existente. En base a este conocimiento, desarrollaron técnicas mediante la utilización de membranas barrera con la capacidad de excluir a las estirpes celulares no deseadas de la zona a tratar y a su vez permitir el acceso de los precursores celulares deseados. Esta técnica recibió el nombre de regeneración tisular guiada y estableció un nuevo principio mediante el cual era posible regenerar el tejido periodontal, incluyendo el cemento radicular, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (Gottlow, et al. 1984, Nyman 1991).

La justificación para realizar un procedimiento de aumento óseo de cresta desdentada no es exclusivamente crear la suficiente disponibilidad ósea para la colocación segura y predecible de un implante dental, sino que además se debe proporcionar un adecuado grosor óseo en torno al implante insertado. Si bien la anchura ósea adecuada en torno a un implante dental puede variar en función de las características macroscópicas y microscópicas del implante y de la zona a

tratar, en base a una serie de investigaciones sobre los procesos biológicos que se suceden tras la colocación del implante, existe un consenso de que al menos son necesarios 2 mm de hueso en el aspecto vestibular de los implantes para alcanzar una estabilidad a largo plazo de los tejidos periimplantarios (Spray, et al. 2000). Dicha estabilidad de los tejidos blandos a largo plazo no solo es relevante por una cuestión estética sino que además la exposición de la superficie rugosa del implante al medio oral supone un aumento del riesgo de acumulo bacteriano y por lo tanto de desarrollar una mucositis periimplantaria (Renvert, et al. 2011). Más aún existen estudios clínicos que evalúan la influencia de una dehiscencia marginal en implantes tras su colocación con una dehiscencia vestibular (Jung, et al. 2016) o tras llevar a cabo un procedimiento de regeneración ósea guiada (Schwarz, et al. 2012), observando que en defectos > 1 mm existe un riesgo aumentado de pérdida de inserción clínica, recesión del margen y mayores profundidades de sondaje a 18 y 48 meses respectivamente.

En la práctica clínica el desarrollo de la regeneración ósea guiada ha influido substancialmente en la posibilidad de rehabilitación de la función y la estética de los pacientes mediante la utilización de implantes dentales. Los procedimientos de aumento de hueso han permitido la colocación de implantes dentales en zonas maxilares donde antes no se podría haber llevado a cabo, por lo que la indicación para la utilización de implantes se ha ampliado incluso en zonas con defectos óseos o anatomías desfavorables para el anclaje implantario. Dichas situaciones pueden ser congénitas, derivadas de un trauma, una patología o la extracción de las piezas dentales.

Dentro de las estrategias terapéuticas derivadas de los procedimientos de aumento óseo, se puede considerar realizar dicho aumento de forma simultánea a la inserción del implante o post-ponerla hasta disponer de suficiente volumen óseo para que la colocación sea segura y predecible. El análisis de la situación del paciente, identificando el objetivo del tratamiento y realizando una valoración de los riesgos derivados es imprescindible para determinar la elección de la secuencia, materiales y tecnología para llevar a cabo el tratamiento. El objetivo principal de la terapia con implantes es proporcionar al paciente una

restauración en una situación de salud, funcionalidad y estética y por lo tanto todos los procedimientos clínicos deben estar prostodóncicamente orientados.

El análisis del riesgo relacionado con la terapia de implantes incluyen el diagnóstico completo de la situación del paciente, el tejido blando y la morfología ósea. Los hábitos del paciente y su situación sistémica y local condicionan el éxito del tratamiento y pueden representar una contraindicación para la colocación de implantes y/o la realización de procedimientos regenerativos. A nivel local, la situación del tejido blando tanto en cantidad como en calidad va a condicionar la estrategia terapéutica a seguir por lo que se deben considerar los siguientes parámetros: presencia y extensión de defectos de tejido blando, presencia de invaginaciones, tejido cicatricial o escaras, cantidad de mucosa queratinizada, biotipo gingival y nivel del tejido blando en los dientes adyacentes al defecto a regenerar. Por otra parte, la situación ósea se debe evaluar detenidamente mediante un análisis clínico y radiológico de la morfología del hueso remanente en la cresta atrófica a tratar además de la extensión de la brecha edéntula y el nivel óseo de los dientes adyacentes al defecto.

### *Clasificación de defectos óseos*

La elección del protocolo de aumento óseo adecuado debe estar fundamentada en la morfología del defecto y en las necesidades individuales del paciente. Existen varias clasificaciones de defectos alveolares de la cresta ósea edéntula publicadas en la literatura. En 1983 Seibert publicó una clasificación de defectos de la cresta alveolar edéntula considerando la dimensión en la que ocurre la mayor componente de reabsorción. Así pues divide los defectos en, (clase I, 33%) estrictamente horizontales, (clase II, 3%) estrictamente verticales y (clase III, 56%) defectos combinados horizontales y verticales (Seibert 1983). Cawood y Howell publicaron una clasificación basada en los cambios dimensionales tras la pérdida dental en la que el maxilar y la mandíbula muestran diferentes patrones de reabsorción (Cawood & Howell 1988). Ambas clasificaciones, ampliamente utilizadas, tienen ciertas limitaciones dado que solo consideran la situación del reborde alveolar atrófico, no contemplando las opciones terapéuticas para cada caso. Recientemente Benic & Hämmerle han propuesto una nueva clasificación de defectos óseos de cara a simplificar el proceso de toma de decisiones para la

elección de la estrategia terapéutica adecuada (Benic & Hammerle 2014). Dicha clasificación contempla seis posibles situaciones clínicas:

- **Clase 0:** Localización con un defecto de cresta y suficiente volumen óseo para la colocación de un implante sin dehiscencia.
- **Clase 1:** Defecto circunferencial intra-alveolar entre el implante y el alveolo intacto post-extracción.
- **Clase 2:** Dehiscencia periimplantaria, en la que la estabilidad volumétrica del área a regenerar está mantenida por las paredes óseas adyacentes.
- **Clase 3:** Dehiscencia periimplantaria, en la que la estabilidad volumétrica del área a regenerar no está mantenida por las paredes óseas adyacentes.
- **Clase 4:** Defecto óseo horizontal que requiere un aumento óseo previo a la colocación del implante.
- **Clase 5:** Defecto óseo vertical y horizontal que requiere un aumento óseo previo a la colocación del implante.

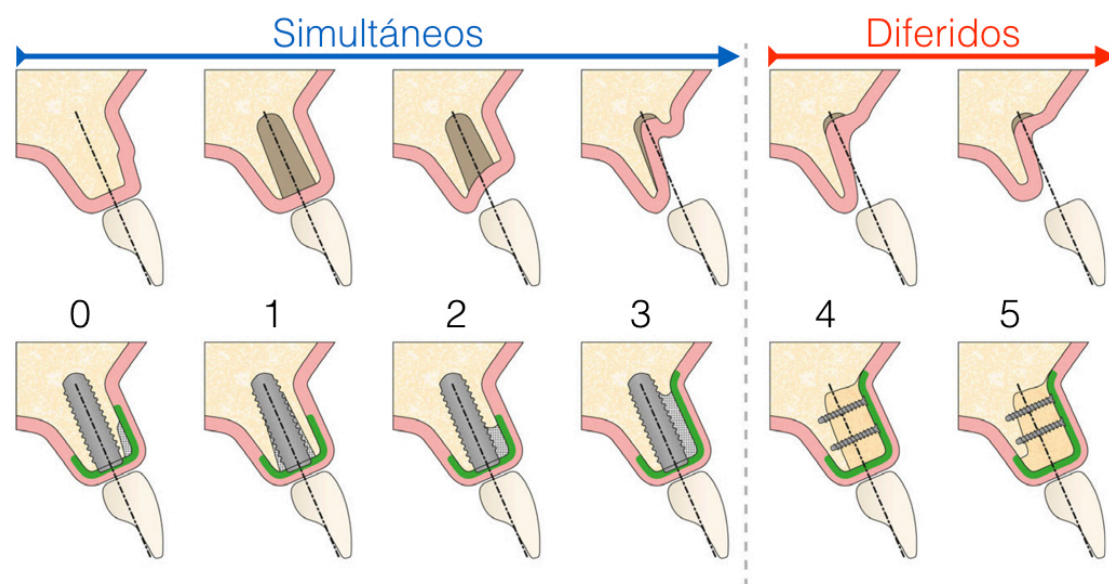


Figura 1. Clasificación de defectos óseos alveolares, indicaciones de colocación de implantes y manejo clínico (Benic & Hammerle 2014).

## Membranas barrera

La regeneración tisular guiada (GTR) se describió en los años cincuenta mediante una serie de investigaciones que demostraron la posibilidad de separar el tejido blando del crecimiento óseo activo en la columna vertebral mediante una membrana barrera (Hurley, et al. 1959). Posteriormente, en los 1980s, el principio de la GTR se introdujo en la regeneración periodontal para frenar la migración celular epitelial y conectiva en el defecto periodontal, permitiendo así la formación de una nueva inserción (Gottlow, et al. 1984). Más tarde, la utilización de una membrana barrera para la regeneración de nuevo hueso mediante los principios de la GTR se definió como regeneración ósea guiada (GBR) (Dahlin, et al. 1989). Hoy en día la GBR es una de las técnicas de aumento más extendidas para la ganancia de anchura y altura del proceso alveolar para la colocación de implantes (Retzepi & Donos 2010). La elección del tipo de membrana de barrera para cumplir con el plan de tratamiento establecido está supeditada a las características del defecto a tratar y al objetivo terapéutico marcado. La indicación para la selección de la membrana adecuada debe tener en consideración su biocompatibilidad, sus propiedades mecánicas, su oclusividad, su integración en el tejido, y su manejabilidad clínica (Scantlebury 1993).

- La biocompatibilidad de las membranas barrera se expresa mediante su interacción con el tejido que la rodea, por lo para considerarse biocompatible no debe afectar al tejido que la rodea, ni afectar a la cicatrización ni a la seguridad del paciente.
- Las propiedades mecánicas de una membrana barrera son las que le dotan de la capacidad de mantener el espacio que a su vez permite la estabilidad del coágulo, principio básico de la regeneración ósea. Estas propiedades se fundamentan en la macro- y micro-estructura de la membrana que debe conservar el espacio óptimo para el crecimiento interno tisular y a su vez dar soporte al tejido externo. El colapso de la membrana en el defecto a regenerar reducirá el volumen regenerado y no se alcanzará el objetivo marcado.



- La oclusividad de una membrana barrera para regeneración ósea debe ser suficiente para evitar la penetración de células no precursoras de tejido óseo. Dicha capacidad está íntimamente relacionada con su porosidad, lo que tiene una gran influencia sobre la penetración celular y su capacidad de exclusión y/o selección celular. Los poros de la membrana facilitan la difusión de fluidos, oxígeno, nutrientes y moléculas bio-activas para el crecimiento celular, todas imprescindibles para la regeneración ósea.
- La integración en el tejido por parte de la membrana barrera es otro factor esencial para la regeneración tisular. Está ampliamente demostrado que la integridad estructural de la membrana y su adaptación a los márgenes del defecto constituyen un requisito imprescindible para la predictibilidad de la regeneración ósea (Kostopoulos & Karring 1994).
- La manejabilidad clínica también es relevante a la hora de realizar procedimientos clínicos de aumento de hueso. Una membrana barrera excesivamente rígida o maleable puede dificultar su manejo y conllevar complicaciones que pueden afectar a resultado final del tratamiento (Ito, et al. 1998).

Dentro de las posibles categorías de membranas barrera cabe la posibilidad de clasificarlas en función de su estabilidad química a lo largo del tiempo por lo que se pueden diferenciar en reabsorbibles y no reabsorbibles (Rakhmatia, et al. 2013).

#### *Membranas reabsorbibles*

Las membranas reabsorbibles a su vez se pueden clasificar por su origen, natural o sintéticas. Dichas membranas barrera tienen como principales ventajas que no requieren ser retiradas, por lo que se puede evitar una nueva intervención que expone el área regenerada, una menor morbilidad y por lo tanto un mejor ratio coste/beneficio (Benic & Hammerle 2014). Otra ventaja de este tipo de membranas es su curación espontánea en caso de exposición tras una dehiscencia mucosa al contrario de las exposiciones de membranas no

reabsorbibles que requieren una intervención quirúrgica (Zitzmann, et al. 1997) (Friedmann, et al. 2002). Sin embargo, la variabilidad a la hora de mantener su función de barrera debido a su degradación es uno de sus mayores inconvenientes. Dicha degradación va a depender de múltiples factores, como la composición de la membrana, el pH, la temperatura, el grado de cristalización polimérica y el grado de reticulación del colágeno (Hammerle & Jung 2003). Además, dependiendo de su origen y composición, el proceso de reabsorción de la membrana puede interferir en la cicatrización de la zona tratada. Así las membranas barrera de origen natural (xenogénicas de colágeno nativo tipo I y III) han demostrado una buena integración tisular, una rápida vascularización y experimentan una reabsorción por degradación enzimática sin reacción de cuerpo extraño (Owens & Yukna 2001) (Rothamel, et al. 2012). Por otro lado, las membranas sintéticas (ácido poli-láctico, ácido poliglicólico, poliuretano y combinaciones) demuestran una reabsorción por hidrólisis enzimática (Warrer, et al. 1992). Por otra parte, las membranas reabsorbibles tienen unas propiedades mecánicas muy limitadas por su falta de rigidez y tienden a colapsar sobre el defecto óseo cediendo a la presión del colgajo y, por lo tanto, reduciendo la disponibilidad de espacio para la regeneración ósea. Consecuentemente este tipo de membranas requieren de un material, habitualmente un injerto óseo, que aporte, estabilidad mecánica en el defecto a tratar.



Figura 2. Defecto óseo periimplantario horizontal con regeneración ósea simultánea mediante xenoinjerto particulado y membrana reabsorbible. Segunda fase y restauración 4 meses tras el procedimiento de aumento.

Tabla 1. Tipos de membranas reabsorbibles , composición, origen, estructura y tiempo de reabsorción.

Membranas	Composición	Origen	Entrecruzamiento	Reabsorción
BioGuide®	Colágeno I y II	Porcino(dermis)	Ninguno	24 semanas
BioMend®	Colágeno I	Bovino (tendón)	Formaldehído	6-8 semanas
BioMend Extent®	Colágeno I	Bovino (tendón)	Formaldehído	18 semanas
Neomem®	Colágeno I	Bovino	N/A	26-38 semanas
Ossix®	Colágeno I	Porcino	N/A	16-24 semanas
OsseoGuard®	Colágeno I	Bovino	N/A	24-32 semanas
Biosorb®	Colágeno I	Bovino	N/A	26-38 semanas
Tissue Guide®	Atelo-colágeno	Bovino (tendón)	HMDIC	4-8 semanas
BioBar®	Colágeno I	Bovino (tendón)	N/A	24-32 semanas
Paroguide®	Colágeno I (96%)	Piel bovina	DPPA	4-8 semanas
Bioostie®	Col.19,5%HA 88%	Piel bovina	DPPA	4-8 semanas
Periogen®	Colágeno I y III	Bovino (dermis)	Glutareldehído	4-8 semanas
AlloDerm matriz	Colágeno I	Cadáver humano	Ninguno	28-36 semanas
Cytoplast MTR®	Colágeno I	Bovino(tendón)	N/A	26-38 semanas
Atrisorb®	Polim. ac. láctico	Sintético	N/A	36-48 semanas
Biofix®	Ac. poligrlicólico	Sintético	N/A	N/A
Epiguide®	Ac. poliláctico	Sintético	N/A	24-48 semanas
Resolut XT	Ac. polilá/glicol	Sintético	N/A	8 semanas
OsseoQuest®	Poliéster hidro.	Sintético	N/A	16-24 semanas
Vicryl®	Poliglactin 910	Sintético	N/A	
<i>HMDIC hexametilendiisocianato, DPPA Difenilfosforilazid, HA Hidroxiapatita</i>				

### *Membranas no reabsorbibles*

Las membranas de politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE) fueron la primera generación de barreras no reabsorbibles con una extensa documentación experimental y clínica para procedimientos de regeneración ósea guiada (Dahlin, et al. 1995). El e-PTFE es un polímero sintético de estructura porosa (5-20  $\mu\text{m}$ ) que no induce una reacción inmunológica y resiste la degradación enzimática tanto de los tejidos del huésped como de los microbios. La integración del refuerzo de titanio con la membrana de e-PTFE aumenta sus propiedades mecánicas y permite la adaptación de la membrana a cada defecto a tratar permitiendo el tratamiento exitoso de grandes defectos óseos tanto en sentido horizontal como en sentido vertical (Buser, et al. 2002, Chiapasco, et al. 1999, Simion, et al. 1998). Como contra partida, este tipo de membranas requieren una segunda intervención para su retirada y la exposición temprana o tardía es una complicación frecuente que conlleva la necesidad de un nuevo procedimiento quirúrgico, aumentando la morbilidad y el coste del tratamiento (Chiapasco & Zaniboni 2009). Una vez expuesta al medio oral debido a su superficie porosa la membrana de e-PTFE sufre una rápida colonización bacteriana que provoca la infección del tejido adyacente por lo que suele ser necesaria su retirada con la consecuente afectación de la cantidad de hueso a regenerar (Moses, et al. 2005, Schwarz, et al. 2008, Simion, et al. 1994). En base a estos inconvenientes, ha proliferado el desarrollo y utilización de membranas barrera reabsorbibles en combinación con diferentes tipos de injertos y sustitutos óseos.

Tabla 1. Tipos de membranas no-reabsorbibles, composición, propiedades estructurales y comportamiento.

Membranas	Composición	Grosor	Porosidad	Características
Gore-Tex®	e-PTFE		0.5-30 µm	Estudios a largo plazo
Cytoplast™(GBR;TXT)	d-PTFE		0.30 µm	Cierre primario selectivo
Cytoplast® No reab	d-PTFE		1.36 µm	Regeneración ósea favorable
TefGen FD™	d-PTFE		0.2-0.3 µm	Fácil de despegar
ACE no reabsorbible	d-PTFE	0,2 mm	0.20 µm	Proliferación celular limitada
Frios®Bone Shields	Malla de titanio	0.1mm	0.03mm	Madurez ósea y estabilidad
Tocksystem Mesh™	Malla de titanio	0.1mm	0.1-6.5mm	Sin signos de inflamación
M-TAM™	Malla de titanio	0.1-0.3mm	1700µm	Compatibilidad tisular excelente
Ti-Micromesh ACE	Malla de titanio	0.1mm	1700 µm	Alta supervivencia y éxito

(e-PTFE) Politetrafluoretileno expandido no reabsorbible, (d-PTFE) Politetrafluoretileno de alta densidad no reabsorbible

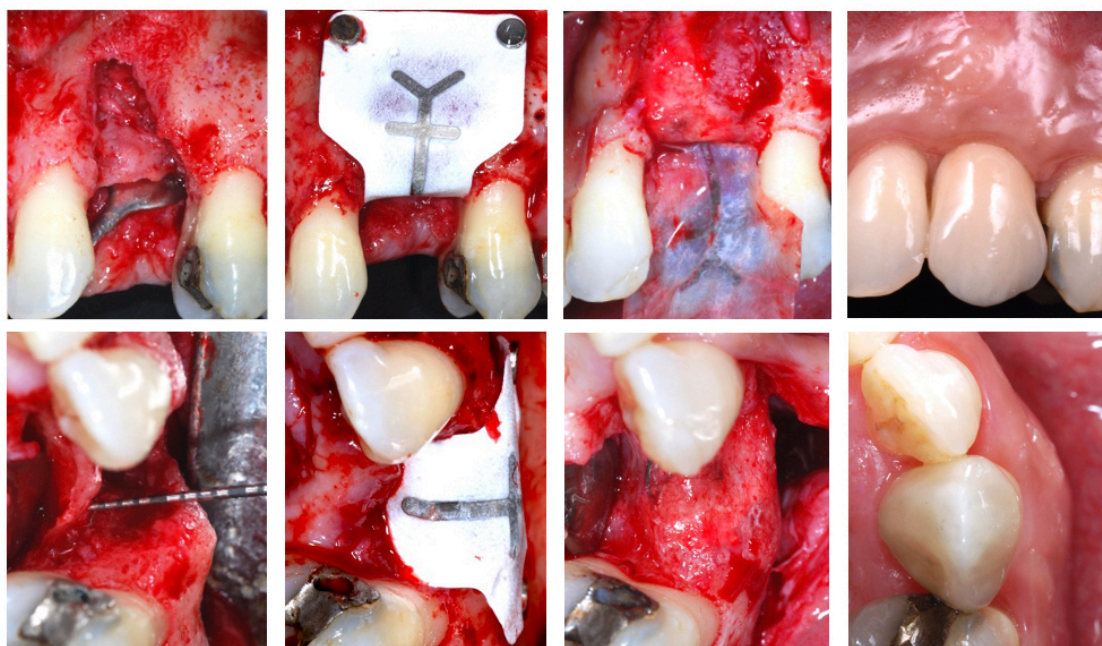


Figura 3. Gran defecto óseo horizontal y vertical con regeneración ósea mediante autólogo particulado y membrana no reabsorbible de gore-tex reforzada con titanio. Segunda fase y restauración 10 meses tras el procedimiento de aumento.

## Proceso de cicatrización de los injertos óseos

Los injertos óseos que se han analizado hasta la fecha tienen diferentes propiedades y cualidades, aunque en diferente grado todos comparten una propiedad en común, su capacidad de ocupar y mantener un determinado volumen. Un injerto óseo se define como cualquier material implantado que promueva la cicatrización ósea, ya sea por si mismo o en combinación con otro material. Se han desarrollado e investigado diferentes biomateriales, naturales y sintéticos, autólogos y heterólogos como sustitutos óseos en procedimientos de aumento óseo. El mecanismo de acción por el cual los injertos actúan para alcanzar el objetivo terapéutico se fundamenta en una o varias de las siguientes propiedades: osteogénesis, osteoinducción, osteoconducción, propiedades biomecánicas y actividad paracrina.

## Propiedades de los injertos óseos

### *Osteogénesis*

La osteogénesis es la propiedad de un material de aportar células inducidas o inducibles hacia formación ósea. Generalmente esta propiedad está en los osteoblastos y en las células precursoras osteogénicas. Los injertos autólogos presentan esta propiedad, aunque existe una gran variabilidad interindividual en el potencial osteogénico debido a factores genéticos y de edad (Majors, et al. 1997). Además, dichas propiedades osteogénicas también se pueden ver comprometidas en función de la técnica de toma y preparación del injerto, siendo la osteonecrosis una de las complicaciones más frecuentes (Saulacic, et al. 2015).

### *Osteoinducción*

La osteoinducción de un injerto depende de su concentración de factores de reclutamiento y/o diferenciación para las células formadoras o precursoras óseas. En el hueso autólogo fresco se pueden detectar varios de estos factores de crecimiento (Schmidmaier, et al. 2006). Caben destacar los miembros de la

familia de los factores de crecimiento transformado *beta* (proteínas morfogenéticas (BMP)-2, BMP-4)), factores angiogénicos y endoteliales. Por el contrario, los aloinjertos desmineralizados congelados, no presentan ni BMP-2 ni BMP-4 (Li, et al. 2000).

#### *Osteoconducción*

La osteoconducción es la propiedad que permite y dirige la neoforación ósea a través de su superficie. Depende de la estructura tridimensional del injerto y determina la velocidad de osteointegración. Esta propiedad se aprecia al comparar la osteointegración entre un injerto de cortical denso y otro de trabeculado poroso teniendo este último una incorporación más rápida (Jensen & Terheyden 2009).

#### *Propiedades mecánicas*

Las propiedades biomecánicas de los injertos óseos son aquellas que permiten, promueven y favorecen la estabilidad del coágulo sin perjuicio de la manejabilidad clínica ni afectando al resto de las estructuras periféricas a la zona a tratar. La configuración tridimensional del injerto, su macro-estructura y su resistencia mecánica juegan un papel fundamental en este aspecto.

#### *Actividad paracrina*

Esta nueva propiedad de los injertos óseos autólogos corticales descrita recientemente por Zimmermann y cols. (2016) hace referencia al potencial modulador mediante comunicación quimiotáctica, con moléculas quimioactivas como TGF- $\beta$ 1, entre el injerto óseo y el entorno en el que se ha implantado, teniendo una gran capacidad de inducir a los fibroblastos (Zimmermann, et al. 2015).

Además, los injertos óseos se pueden clasificar en diferentes categorías, así, en función de su origen, se pueden dividir en: autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos, materiales sintéticos y combinaciones.

## Injertos óseos

### *Autoinjertos*

Los injertos óseos autólogos, de un mismo individuo a si mismo, se han considerado históricamente como el *gold standard* para los procedimientos de aumento óseo (Burchardt 1983). Los autoinjertos óseos incluyen el trasplante de hueso trabeculado, cortical, cortico-esponjoso, micro-vascularizado o medular ósea aspirada. El hueso particulado cortical se recolecta, habitualmente, de un lecho intra-oral y se utiliza en combinación con una membrana barrera siguiendo los principios de la regeneración ósea guiada. Los injertos óseos en bloque, habitualmente monocorticales, están indicados en grandes defectos de cresta tanto horizontales como verticales por sus excelentes propiedades mecánicas. El área donante puede ser intra-oral (mentón y rama oblicua externa mandibular) o extra-oral (cresta iliaca, tibia y calota). Pueden utilizarse solos o en combinación con una membrana y requieren de una sólida fijación sobre la zona receptora mediante micro-tornillos para evitar la movilidad del injerto durante la cicatrización. Las propiedades de los injertos óseos autólogos vienen conferidas por la cantidad de células y moléculas osteoinductoras y/u osteogénicas que estos conservan al ser trasplantados. Generalmente el hueso trabeculado es ocho veces más activo metabólicamente que el cortical y a su vez el cortical es cuatro veces más denso que el trabeculado (Khan, et al. 2005). Los injertos óseos autólogos tienen potenciales propiedades osteogénicas, osteoinductivas y osteoconductoras además de sus cualidades mecánicas. Esta combinación de propiedades biológicas y mecánicas todavía no se ha podido alcanzar por los sustitutos óseos heterólogos o sintéticos (Pape, et al. 2010). Sin embargo, sus mayores limitaciones vienen determinadas por la morbilidad (Cordaro, et al. 2011) y las complicaciones (von Arx, et al. 2005) relacionadas con el área donante, la cantidad disponible de injerto (Nkenke, et al. 2002) y su rápida reabsorción (Cordaro, et al. 2002). Para superar estas limitaciones se han desarrollado multitud de sustitutos óseos para combinarse o reemplazar a los injertos autólogos en los procedimientos de aumento de hueso.



### *Aloinjertos*

Los injertos óseos alogénicos son aquellos que se trasplantan de un individuo a otro genéticamente distinto, aunque de la misma especie. La principal ventaja de este tipo de injertos es la eliminación de la zona donante con la consiguiente reducción del tiempo de cirugía, morbilidad y riesgo de complicaciones además de una disponibilidad ilimitada de material. Además, este tipo de injertos presentan varias de las propiedades de los autoinjertos, como la osteoinducción, la osteoconducción y ciertas propiedades mecánicas. Sin embargo, los aloinjertos no tienen capacidad osteogénica y la formación ósea requiere más tiempo y resulta en una menor cantidad que con los injertos autólogos (Chiapasco, et al. 2015, Liu & Kerns 2014). Además, con este tipo de injertos, existía la posibilidad de transmisión de enfermedades, aunque hoy en día con el tipo de procesamiento y los controles el riesgo es extremadamente bajo (Singh, et al. 2016, Zamborsky, et al. 2016). El aloinjerto liofilizado se puede utilizar de dos formas, desmineralizado (DFDBA) o mineralizado (FDBA). La mineralización del FDBA provoca una reabsorción más lenta por lo que mejora su osteoconductividad con respecto al DFDBA, no obstante la desmineralización del material permite una exposición más rápida del colágeno y los factores de crecimiento (BMPs) (Mellonig, et al. 1981) (Mellonig, et al. 1981). Por ello el DFDBA puede tener una mayor capacidad osteoinductiva que el FDBA, aunque este potencial depende de la calidad y la cantidad de matriz ósea en el material de injerto. De hecho, una investigación analizaba el DFDBA de diferentes bancos de tejido hallando una gran variabilidad en el potencial osteoinductivo correlacionándolo con la edad de los donantes, con un mayor potencial cuanto más jóvenes eran (Schwartz, et al. 1998). Con el avance de la tecnología en los biomateriales la utilización de tejidos derivados de animales para la reconstrucción tisular en humanos está en alza.

### *Xenoinjertos*

Los injertos óseos de origen xenogénico son aquellos que se trasplantan de una especie a otra especie distinta. Existen multitud de xenoinjertos mineralizados derivados de animales, coral e incluso algas disponibles en el mercado. Estos injertos deben cumplir ciertos requisitos para su utilización, como su seguridad,

biocompatibilidad, osteoconductividad, tener propiedades mecánicas, biodegradabilidad y capacidad para reemplazarse por hueso del paciente (Jensen, et al. 1996). El hueso bovino mineralizado desproteinizado (DBBM) es el xenoinjerto más extendido con más literatura en el campo de la implantología dental y actualmente se considera el *gold standard* de los sustitutos óseos (Jensen & Terheyden 2009). En estudios pre-clínicos ha demostrado su buena biocompatibilidad y su osteoconductividad (Hammerle, et al. 1997), aunque su capacidad de degradación y reabsorción sigue teniendo cierta controversia (Berglundh & Lindhe 1997). Ciertos estudios han sugerido que este lento reemplazo puede ser una ventaja para el mantenimiento del volumen aumentado (Jensen, et al. 2006). Recientemente se han desarrollado e investigado nuevos sustitutos óseos, derivados bovinos, porcinos y equinos demostrando su biocompatibilidad y osteoconductividad sin interferir en el proceso reparativo óseo (Scarano, et al. 2011, Schwarz, et al. 2010, Testori, et al. 2012). Al comparar la utilización de bloques autólogos con DBBM en bloque para aumento lateral de la cresta ósea se observa un incremento en la anchura similar en ambos grupos con posibilidad de colocación de implantes en todos los casos tratados con el xenoinjerto (Benic, et al. 2016, De Santis, et al. 2012). No obstante, varios estudios que analizan el DBBM en bloque han descrito que, a nivel histológico, solo se forma una limitada cantidad de nuevo hueso en las áreas periféricas del injerto y que la mayoría de este estaba colonizado por tejido conectivo (Araujo, et al. 2002, Benic, et al. 2016, Schwarz, et al. 2010). Estos resultados pueden explicar los hallazgos clínicos previos en humanos en los que se observaba que el injerto óseo desproteinizado mineralizado en bloque estaba firmemente integrado y mecánicamente estable en la reentrada permitiendo la colocación de implantes en 11 de 12 pacientes (Hammerle, et al. 2008). En base a estos resultados parece necesaria más investigación con nuevos sustitutos óseos con una mayor capacidad osteoconductora sobre todo en casos de atrofas severas del proceso alveolar en los que se realiza una colocación diferida de implantes.

### *Aloplásticos*

Los injertos óseos aloplásticos son aquellos que se obtienen mediante su sintetización industrial y por lo tanto son artificiales. Estos sustitutos óseos representan un extenso grupo de biomateriales con una gran diversidad química, estructural, al igual que en sus propiedades mecánicas y biológicas. Dentro de este grupo se encuentran los derivados del fosfato de calcio (hidroxiapatitas, fosfatos tricálcicos TCP, fosfatos de calcio), sulfato de calcio, cristales bioactivos y diferentes polímeros (Pilipchuk, et al. 2015). Su mecanismo de acción está relacionado con sus propiedades mecánicas y su osteoconducción por lo que su capacidad para la regeneración ósea está supeditada a su ritmo y gradiente de reabsorción. La hidroxiapatita es el principal componente mineral del hueso natural y también el de menor solubilidad de los fosfatos de calcio por lo que tiene una mayor resistencia a la reabsorción. Por lo contrario, el fosfato tricálcico se caracteriza por su rápida reabsorción y reemplazo por el tejido del huésped que no siempre logra compensar su elevada solubilidad por lo que se produce una marcada reducción en el volumen del área aumentada (Jensen, et al. 2006). Para contrarrestar este efecto se desarrollaron los compuestos bifásicos de hidroxiapatita y fosfato tricálcico demostrando resultados similares a los DBBM tanto en preservación de alveolos como en regeneración horizontal (Van Assche, et al. 2013).

Tabal 3. Tipo de injertos óseos y propiedades biológicas.

Tipo de injerto		Osteogénesis	Osteoinducción	Osteoconducción	Resistencia	Paracrina
<b>Autólogo</b>	Médula ósea aspirada	++	+	-	-	+
	Esponjoso	+++	+++	+++	+	+
	Cortical no vascularizado	+	++	+	++++	+++++
	Cortical vascularizado	++	+++	++	+++	+++++
<b>Alogénico</b>	Liofilizado desmineralizado	-	++	++	+	++
	Liofilizado mineralizado	-	+	+	++	+
<b>Xenogénico</b>	Matriz ósea desproteinizada	-	-	+	+++++	-
	Matriz ósea colagénica	-	-	++	+++++	-
<b>Sintético</b>	Cerámicos (FTC, CFC)	-	-	-	++	-
	Matriz ósea	-	-	+	-	-
	Fosfato tricálcico + MOA	++	++	+++	++	-
	Fosfato tricálcico + POM	-	+++	+	++	-

Extensión de la actividad (-,+,++,+++, +++++, ++++++) Desde ninguna(-) hasta máxima(+)  
 FTC\*: Fosfato tricálcico; CFC\*: Cemento de fosfato cálcico; MOA\*: Médula ósea aspirada; POM\*: proteína ósea morfogenéticas.

## Incorporación del injerto óseo

Cuando se utilizan injertos óseos para la reconstrucción de defectos óseos del proceso alveolar se espera una anexión de dicho injerto al lecho receptor. La incorporación del injerto óseo en la zona a tratar se produce mediante dos fases esenciales: la primera es la unión y/o incorporación entre los bordes del injerto al hueso nativo y la segunda fase es el remodelado del injerto o su progresiva reabsorción concomitante a su remplazo mediante hueso neoformado. Múltiples factores van a determinar el grado de incorporación del injerto, entre los que cabe destacar, el origen del injerto, el lecho receptor y la interfase entre ambos. La angiogénesis y un gran aporte sanguíneo también son indispensables para el desarrollo y mantenimiento óseo. La neoformación ósea procede habitualmente de vasos sanguíneos ya existentes.

### *Histología como herramienta de análisis*

Para evaluar el resultado de un procedimiento clínico de aumento óseo se utilizan, habitualmente, variables clínicas y radiológicas. Dichas variables, pese a ser de gran utilidad, no pueden medir, de forma precisa, la cantidad real de regeneración o proveer de información sobre cómo las células responden al biomaterial en un entorno *in vivo* y qué tipo de tejido se forma. Así, las pruebas histológicas son una herramienta indispensable para evaluar nuevos productos y biomateriales en medicina regenerativa (Bosshardt 2014). Sin embargo, existen limitaciones y ciertas consideraciones asociadas a la toma de biopsias en humanos. Siempre que se vayan a tomar, procesar y analizar muestras histológicas se deben considerar los aspectos éticos y legales al respecto. En los casos en los que se realiza una colocación de implantes de forma diferida al procedimiento de aumento óseo el área regenerada permite la toma de una muestra histológica del mismo lecho a labrar en el que se colocará el implante dental. Dicha muestra tomada mediante un punch o trefina se puede descalcificar y embeber en parafina o resina permitiendo realizar un análisis descriptivo del tejido no mineralizado, del tejido conectivo, del epitelio, del hueso y de los sustitutos óseos o membranas barrera. También se puede hacer un análisis cuantitativo (proporciones de tejidos) que aporta información sobre la

osteoconductividad del material utilizado y realizar análisis inmunohistoquímicos mediante marcadores inmunológicos (TRAP, OSC, OPN, ALP) para determinar los diferentes tipos celulares y su grado de maduración. El análisis mediante la técnica de corte, desbastado y pulido de muestras embebidas en polimetacrilato de metilo (PMMA), permite seccionar las muestras sin necesidad de descalcificarlas y poder cortar materiales de gran dureza, no descalcificables, como trefinas o implantes. Este tipo de técnicas permiten realizar un análisis histomorfométrico aportando información sobre la cantidad de biomaterial remanente, nuevo hueso formado y tejido blando (conectivo y/o medula ósea). La más notable desventaja de este tipo de muestras en humanos es que solo aportan información de un volumen muy limitado de toda el área regenerada y además se pueden generar artefactos por el uso de las trefinas, siendo muy compleja la estandarización de las muestras.

#### *Consolidación del injerto óseo*

La consolidación del injerto óseo depende de la osificación intra-membranosa, mediante la cual las células osteoprogenitoras se diferencian hacia osteoblastos, si bien en raras ocasiones puede producirse una osificación endocondral (Haas, et al. 2002). Inicialmente, se forma hueso reticulado inmaduro en torno a la superficie y el interior del material óseo injertado y este es reemplazado por hueso laminar maduro. Dicho remodelado óseo no se limita a las fases iniciales de la cicatrización ósea, sino que continua a lo largo de la vida de forma fisiológica y reemplazando el hueso que ha experimentado daños por fatiga o trauma (Seeman & Delmas 2006). El remodelado óseo ocurre en zonas aisladas del hueso trabeculado y cortical, en las lagunas de Howship y en las unidades básicas multicelulares (BMU o conos de reabsorción) respectivamente. El remodelado del hueso trabecular o esponjoso se produce en compartimentos aislados de remodelado óseo en estrecha proximidad de capilares cubiertos de pericitos (Kristensen, et al. 2013). El hueso cortical se remodela mediante los conos de reabsorción o BMU formadas por un frente de osteoclastos seguido por un revestimiento de osteoblastos que forman capas concéntricas de hueso lamelar en torno a un vaso sanguíneo, conformando como resultado una osteona o sistema de Havers. Las características del injerto utilizado van a tener una

significativa influencia en su integración en el lecho receptor. Así, el hueso unido al material de injerto, particularmente si este es de lenta reabsorción como el hueso desproteinizado mineralizado de origen bovino (DBBM), experimenta un remodelado durante décadas de carga funcional (Jensen, et al. 2014). Los conos de reabsorción rodean el DBBM excluyéndolo del proceso de remodelado. Esta característica distintiva del DBBM permite el mantenimiento del volumen del área aumentada en contra de los principios catabólicos del modelado óseo, limitando la reabsorción del área injertada. Esta característica diferencia claramente el DBBM del hueso autólogo o de los aloinjertos, que sufren una mayor reabsorción aunque permiten una predecible consolidación del injerto óseo (Saulacic, et al. 2015). No obstante, el DBBM que queda rodeado en tejido fibroso en lugar de embebido en hueso puede sufrir una mayor reabsorción en modelos experimentales con defectos críticos (Sanz, et al. 2017). La razón por la cual el DBBM resiste el remodelado permanece incierta y se ha atribuido a la falta de proteínas extracelulares de la matriz, como osteopontina, que puedan permitir la unión mediante integrinas a los osteoclastos permitiendo así el sellado de la zona (Jensen, et al. 2015). Por ello, un sustituto óseo con una estructura colágena en su interior quizá podría facilitar el proceso de remodelado óseo aumentando la proporción de hueso neoformado y disminuyendo la de biomaterial remanente.

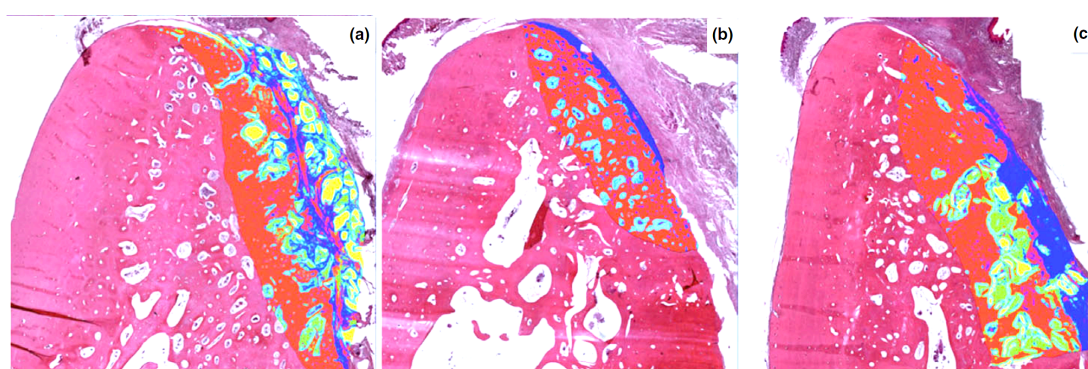


Figura 4. Histología canina con 3 meses de cicatrización. (a) Solo DBBM-C. (b) Solo NBCM. (c) DBBM-C + NBCM. Cabe resaltar la infiltración de tejido no mineralizado (azul) en (a) respecto a los otros dos grupos (Sanz, et al. 2017).

Tabla 3. Células involucradas, factores quimiotácticos y procesos biológicos.

<b>Células excretoras</b>	<b>Factor</b>	<b>Proceso biológico</b>
Macrófagos Células inflamatorias Osteoblastos	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> <b>IL-1<math>\beta</math></b> <b>IL-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflamación aguda</li> <li>• Reclutamiento celular</li> <li>• Regulación de la actividad osteoclástica y osteoblástica</li> </ul>
Monocitos, Células endoteliales, Fibroblastos y Osteoblastos.	<b>MCP-1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reclutamiento y activación de: Monocitos Leucocitos MSCs</li> </ul>
MSCs Células endoteliales Precursores de osteoclastos	<b>CXCR-4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Migración de las células progenitoras de origen: Mesenquimal Hepático</li> </ul>
Monocitos MSCs Osteoblastos Condrocitos	<b>VEGF</b> <b>FDF-2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiogénesis</li> <li>• Quimiotaxis de monocitos</li> <li>• Crecimiento y diferenciación de MSCs</li> </ul>
Plaquetas Leucocitos Fibroblastos Osteoblastos y condrocitos MSCs	<b>TGF- <math>\beta</math></b> <b>BMP-2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimiotaxis, proliferación y diferenciación de células osteoprogenitoras</li> <li>• Diferenciación de MSCs a osteoblastos</li> <li>• Regulación de osteoclastos.</li> </ul>
Osteoblastos Células progenitoras	<b>Col1a1</b> <b>ALP</b> <b>OSC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferenciación osteogénica</li> <li>• Formación ósea</li> </ul>
Osteoclastos pre-osteoclastos	<b>CR</b> <b>TRAP</b> <b>CatK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferenciación osteoclástica</li> <li>• Remodelado óseo</li> </ul>
Osteoblastos	<b>OPG</b> <b>RANKL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesos de formación</li> <li>• Reabsorción ósea</li> </ul>

Explicación sobre abreviaciones en Anexo 1. Pag. 100.

## Cicatrización de implantes en hueso regenerado

La cicatrización del hueso entorno a un implante dental es un mecanismo reparativo bien coordinado y ordenadamente secuenciado (Colnot, et al. 2007). Este mecanismo de curación del hueso entorno a los implantes dentales es lo que se conoce como osteointegración y viene determinado por la actividad y comunicación celular en la zona receptora del implante. Se han descrito ciertos requisitos necesarios para la predictibilidad de la osteointegración, como un reducido trauma quirúrgico, estabilidad primaria y evitar infecciones y micro-movimientos durante la cicatrización (Berglundh, et al. 2003). Diferentes tipos celulares están involucrados en dicho fenómeno, apareciendo de forma secuenciada con periodos de solapamiento. Esta secuencia se conoce como las cuatro fases de la cicatrización, un concepto descrito mediante la observación del tejido blando y extrapolable a la cicatrización ósea. Dichas secuencia se compone de un periodo de hemostasia, una fase inflamatoria, una fase proliferativa y por último de remodelado (Stadelmann, et al. 1998).

### Osteointegración

#### *Homeostasia*

Esta fase exudativa comienza con el trauma quirúrgico ejercido por el fresado del lecho del implante seguido de su inserción y tiene una duración de minutos a horas. Mediante el trauma producido las proteínas de la matriz y los factores de diferenciación y crecimiento almacenados en la matriz ósea se solubilizan y activan (Bosshardt, et al. 2011). El sangrado de los vasos sanguíneos dañados genera un coágulo que crea la base de la primera matriz extracelular en el defecto. Las primeras proteínas en adherirse sobre la superficie del implante son aquellas que se encuentran en una elevada concentración en la sangre, como la albumina. A través de la absorción de proteínas sanguíneas (albumina, fibrina, fibronectina), las células son capaces de adherirse a la superficie del titanio (Lee,



et al. 2010). En el coágulo aumenta la concentración de moléculas bioactivas (trombina, ADP, fibrinógeno) y una activación plaquetaria con un aumento de la adhesión plaquetaria y de los trombocitos sobre la superficie del implante. La liberación de citoquinas de la degranulación plaquetaria genera el comienzo de la fase inflamatoria.

#### *Fase inflamatoria*

Esta fase comienza aproximadamente a los 10 minutos y termina en los primeros días tras la cirugía. Las plaquetas liberan factores de crecimiento (TGF- $\beta$ , PDGF, FGF) aumentando la permeabilidad, el flujo y la vasodilatación capilar. Igualmente, en esta fase se activa la respuesta inmune innata del huésped compuesta por el sistema del complemento y por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. Así la presencia de bacterias durante la cicatrización prolonga y amplifica la respuesta inmune. Los PMN matan bacterias mediante radicales libres (hipocloritos, hidroxilos, radicales oxígeno y cloro) que también son tóxicos para las células del huésped y afectarían a la cicatrización (Guo & Dipietro 2010). La vida media de los PMN es relativamente corta en lesiones agudas y son reemplazados por linfocitos y macrófagos que tras eliminar los restos de tejido secretan factores de crecimiento angiogénico y fibrinogénico. El aumento en la concentración de fibronectina permite la adhesión de los fibroblastos por medio de las integrinas de unión permitiendo su desplazamiento en la lesión, dando comienzo a la fase proliferativa (Terheyden, et al. 2012).

#### *Fase proliferativa*

La transición a esta fase está caracterizada por la formación de una nueva matriz extracelular y una gran angiogénesis conformándose así el tejido de granulación. La fase proliferativa tiene una duración desde los primeros días hasta algunas semanas y se caracteriza por la migración fibroblástica al coágulo sanguíneo. Los fibroblastos se mueven por la matriz extracelular secretando metaloproteinasas de la matriz que degradan la fibrina del coágulo y se adhieren mediante integrinas a la fibronectina profundizando en el coágulo. Dicha motilidad fibroblástica está directamente relacionada al gradiente de concentración de

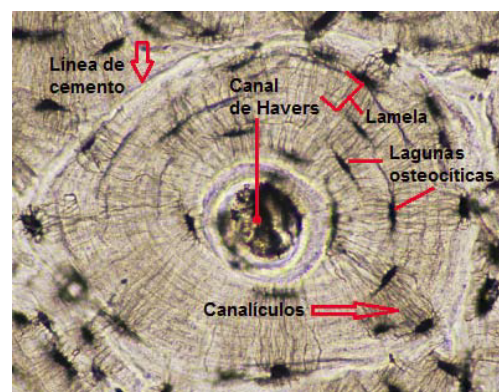
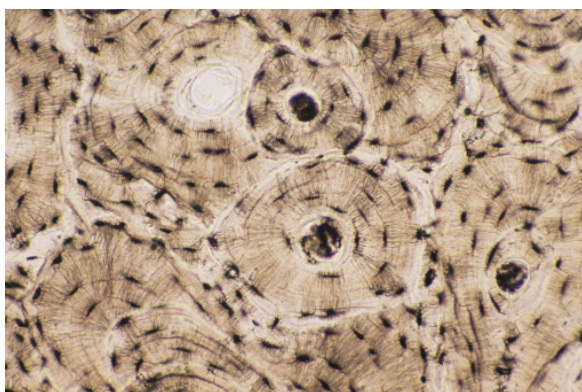
factores de crecimiento producidos por los macrófagos (PDGF, TGFb, FGF, CTGF). A su vez la angiogénesis está estimulada por la hipoxia, que atrae a los macrófagos, capaces de soportar dicha hipoxia modificando su metabolismo y a su vez aumentando la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) que promueve la producción de precursores celulares endoteliales responsables de la neoformación vascular (Bosco, et al. 2008). La angiogénesis es uno de los requisitos imprescindibles para la neoformación ósea en un proceso llamado osteogénesis angiogénica. Las células osteoprogenitoras se unen a la superficie del implante mediante integrinas que se adhieren a las proteínas de la matriz extracelular dado que los osteoblastos no se adhieren directamente sobre la superficie del implante, sino que lo hacen sobre su cubierta proteica. Tras su firme adhesión sobre la superficie, estas células osteoprogenitoras, comienzan su actividad secretora expresando osteocalcina y fosfatasa alcalina. Los osteoblastos derivan de células madre mesenquimales presentes en las paredes de vasos sanguíneos de pequeño calibre y en la medula ósea (Kusumbe, et al. 2014). La nueva formación ósea comienza con la secreción de una matriz colágena por parte de los osteoblastos y dependiendo de proceso de osificación endocondral o intramembranoso puede ser colágeno tipo I o tipo III que será reemplazado por colágeno tipo I. Así, tras la inserción del implante, este tiene una estabilidad primaria pasiva generada por la fricción con el contacto óseo inicial que es importante en los primeros días tras la colocación del implante. Una semana tras la colocación del implante comienza la neoformación ósea por lo que comienza a producirse un contacto óseo secundario (Berglundh, et al. 2003). Este hueso neoformado es una matriz ósea caracterizada por su orientación aleatoria de fibras colágenas que generalmente crece sobre el hueso existente y sobre la superficie de los injertos óseos y los implantes. Inicialmente el contacto hueso-implante no tiene una orientación hacia las cargas del implante y tiene una distribución aleatoria. La mineralización de la matriz osteoide mediante hidroxapatita extra-fibrilar que es un acontecimiento relativamente rápido pero sin una estrecha asociación a las fibras de colágeno. La remoción de la matriz ósea por parte de los osteoclastos marca el comienzo del remodelado óseo.

### *Fase de remodelado*

Durante esta fase, el hueso reticulado mineralizado es reabsorbido por los osteoclastos y sustituido por hueso laminar en el que los cristales de hidroxiapatita se forman en torno a las fibras colágenas dando lugar a una osificación interfibrilar (Florencio-Silva, et al. 2015). El osteoclasto es el protagonista de esta fase, eliminando el contacto primario entre el hueso existente y el implante. La fase de remodelado puede durar varios años hasta que todo el hueso existente y la matriz ósea es reemplazada por nuevo hueso orientado por la carga. El hueso formado tras el proceso de remodelado se conoce como hueso lamelar o trabeculado con fibras colágenas paralelamente orientadas. A diferencia de la matriz ósea que se orienta de forma paralela sobre la superficie del implante, el hueso trabeculado se inserta generalmente en las puntas de las espiras distribuyendo las cargas oclusales al hueso circundante. Por consiguiente, es posible observar superficie de implante sin recubrimiento óseo entre las áreas de trabeculación. El contacto hueso-implante puede disminuir durante la fase de remodelado y habitualmente se encuentra entorno al 60% (Bosshardt, et al. 2017).

La actividad osteoclástica y osteoblástica están íntimamente conectadas dado que es necesario un equilibrio entre los procesos de neoformación y reabsorción ósea. Inicialmente la actividad osteoclástica es dependiente de los osteoblastos que controlan a osteoclastogénesis mediante la producción selectiva de RANKL (ligando receptor activador del factor nuclear kappa beta) y su antagonista la osteoprotegerina (Boyce & Xing 2006). La osteoprotegerina preserva la reabsorción ósea mediante la inhibición de la osteoclastogénesis bloqueando el receptor de RANKL (Takahashi, et al. 2011). Los osteoclastos provienen de monocitos sanguíneos que se adhieren a las paredes de los vasos y por diapédesis abandonan el torrente sanguíneo por mediación quimiotáctica (SDF-1, IL-8, MCP-1 etc.) (Asano, et al. 2011). Por su parte, los osteoblastos maduros digieren la matriz osteoide mediante colagenasas y una vez finalizan dicha tarea liberan osteopontina (RGD péptido) y se desprenden de la superficie ósea. A su vez, los osteoclastos se adhieren mediante integrinas a proteínas óseas como osteopontina y comienza su actividad de disolución ósea en las lagunas de reabsorción (Dossa, et al. 2010). Además, los osteoclastos expresan y secretan

BMP-6 amplificando así la señalización de las BMPs y promoviendo la diferenciación de las células mesenquimales hacia osteoblastos que crearán nuevo hueso (Kang, et al. 2016). Estas células precursoras ósteoblásticas son capaces de percibir, mediante pseudópodos, la topografía de las lagunas de reabsorción y valorar la necesidad de neoformación ósea. La formación de nuevas osteonas y el remodelado del hueso cortical se realiza mediante los llamados conos de reabsorción. Esta estructura está compuesta por un vaso sanguíneo en forma de bucle con múltiples osteoclastos en su extremo distal que conforman un frente de reabsorción ósea. El extremo proximal de este cono de corte o reabsorción está conformado por una capa de osteoblastos alineados sobre las paredes del cono formando capas concéntricas de nuevo hueso laminar. Finalizado este proceso, esta unidad neoformada, que contiene un vaso sanguíneo se conoce como osteona o sistema de Havers inicialmente descrito por Anton von Leeuwenhoek en el siglo XVII. Este hueso neoformado se conforma direccionado por las cargas predominantes mediante la estimulación por citoquinas de los osteoblastos (Vazquez, et al. 2014). El osteocito, en el interior del hueso, realiza una actividad citoplasmática a nanoescala, a través de los canales óseos y es el principal encargado de la mecano-transducción. De acuerdo con la teoría de cambio de fluidos, la carga sobre el hueso causa una alteración en el fluido intersticial peri-celular en estos canales que induce una señalización intracelular (Temiyasathit & Jacobs 2010). Estas señales se propagan mediante las uniones celulares a los osteocitos vecinos del sincitio osteocitario y mediante señalización proteica (esclerotina, PTH) los osteocitos pueden así, controlar, a su vez, la actividad osteoblástica (Gruber, et al. 2016).



## Fracaso de la osteointegración

Una de las complicaciones más desafortunadas que pueden ocurrir si falla la osteointegración es la pérdida completa del implante. Desde el punto de vista de la investigación, la pérdida de implantes es un parámetro sencillo a analizar y no es frecuente que haya controversia al respecto. De hecho, es uno de los parámetros más frecuentemente reportados por la literatura en implantología (Needleman, et al. 2012). La forma en la que habitualmente se presenta este parámetro es mediante un porcentaje total de los implantes colocados. Este dato no es incorrecto per se, pero puede resultar engañoso en ciertos casos. Por ello, además de los datos relativos a los implantes, se deberían tener en consideración las proporciones relativas de pacientes afectados dado que es el paciente el que debe afrontar dicha complicación (Berglundh & Giannobile 2013, Derks, et al. 2015).

### *Pérdida temprana de implantes*

La pérdida de la osteointegración de forma previa a la carga protésica del implante actualmente se considera como una pérdida temprana (Bornstein, et al. 2008). Tradicionalmente, las estrategias terapéuticas tras la colocación del implante incluían un periodo de cicatrización que iba de tres a seis meses (Branemark, et al. 1977). Durante este periodo de cicatrización debería producirse el fenómeno previamente descrito de la osteointegración, tras el cual los implantes deberían recibir sus restauraciones planificadas. Si transcurrido este periodo, el implante no logra alcanzar la estabilidad secundaria, es necesario retirarlo y se consideraría un fracaso temprano. La evidencia disponible en relación a la pérdida temprana de implantes proviene de estudios que describen la eficacia en lugar de la efectividad del tratamiento.

En cuanto a los resultados, se puede observar que, en grupos seleccionados de pacientes tratados por especialistas, la pérdida temprana de implantes es baja. Una proporción entorno al 1% de implantes antes de la carga es lo que reporta la evidencia hasta la fecha (Roccuzzo, et al. 2010). Por el contrario, estudios con grandes cohortes de pacientes reportan una proporción sustancialmente mayor, entre el 3% y 4% (Derks, et al. 2015, Rasmusson, et al. 2005). Además, la

proporción de pacientes afectados es generalmente mayor que la proporción de implantes, pudiendo ser más de tres veces superior (Vervaeke, et al. 2015). Se han detallado ciertos factores que tienen una asociación estadísticamente significativa con la pérdida temprana de implantes, como pueden ser: la osteoporosis, la enfermedad de Crohn, el hábito tabáquico, la longitud del implante, su diámetro y posición (Alsaadi, et al. 2007). Las revisiones que analizan la supervivencia de implantes en áreas regeneradas reportan pérdidas de implantes entre el 5-13% para implantes simultáneos a la regeneración y del 1% en colocación diferida a la regeneración (Donos, et al. 2008). Una revisión más reciente, analizando el aumento óseo horizontal en el maxilar anterior muestra unos resultados de 0% y del 3.2% de pérdida de implantes en simultáneos y diferidos respectivamente (Kuchler & von Arx 2014), aunque sin detallar el momento del fracaso ni las proporciones por paciente.

Por lo tanto, existe una carencia en el análisis de las consecuencias de esta pérdida de implantes y la necesidad de nuevas intervenciones quirúrgicas o alteraciones en la estrategia terapéutica establecida para cada paciente.

Los fundamentos de la investigación clínica se basan en la postulación de hipótesis relevantes que pueden ser validadas o rechazadas por medio de un método científico. Mediante dicho método, un objetivo y unas preguntas clínicamente relevantes se pueden establecer, medir y analizar sistemáticamente, aportando así una respuesta en forma de resultado. Por lo tanto, los resultados son la consecuencia de las intervenciones en los estudios clínicos y constituyen un verdadero punto final cuando representan un efecto tangible en el paciente, mientras que serían subrogados si dicha medición fuese la consecuencia indirecta vinculada al verdadero resultado. Así, en investigación clínica sobre regeneración ósea, la selección del resultado final se establecerá en la evaluación clínica de la ganancia de hueso medida en milímetros de forma lineal, pudiendo considerar otros parámetros como ganancia de volumen o supervivencia de implantes, variables subrogadas a la principal (Sanz & Vignoletti 2014).

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

## Justificación

La utilización de implantes dentales para la rehabilitación de pacientes con edentulismo parcial o total es un tratamiento altamente predecible con una elevada supervivencia a largo plazo. Aun así, la disponibilidad ósea sigue siendo un requisito imprescindible para la colocación segura y predecible de los implantes dentales. Actualmente el abordaje más apropiado para el tratamiento con implantes dentales es, primero planificar la prótesis idónea para el paciente y posteriormente colocar los implantes en la posición que permitan alcanzar el objetivo terapéutico consensuado. Las atrofas óseas de la cresta alveolar edéntula tanto en sentido horizontal como vertical van a condicionar dicha posición idónea de los implantes y por lo tanto será necesario corregir las deficiencias mediante procedimientos de aumento de hueso, ya sean simultáneos o previos a la colocación de las fijaciones. Dichas alteraciones de la cresta ósea pueden variar en función de la región del maxilar afectado al igual que las demandas funcionales y estéticas de los pacientes a tratar, por lo que es imprescindible una individualización de la valoración de las necesidades terapéuticas.

Tras una exhaustiva revisión de la literatura disponible se puede inferir que la mayoría de las revisiones de aumento óseo horizontal no miden los cambios dimensionales del proceso alveolar tras el procedimiento regenerativo.

La mayoría de los estudios de aumento óseo lateral han utilizado los principios de la regeneración ósea guiada mediante la combinación de diferentes injertos óseos y barreras membrana. No obstante, no hay una evidencia objetiva y precisa sobre cuál es el injerto óseo o la membrana ideal.

Algunos autores todavía consideran el hueso autólogo como el sustituto óseo ideal, pero carecemos de evidencia clara sobre si otros sustitutos óseos pueden obtener resultados similares o incluso mejores.

Asimismo, existe una carencia en la evidencia sobre el manejo de atrofas severas del proceso alveolar con sustitutos óseos en bloque en presencia de defectos óseos críticos, que no permiten la colocación de implantes de forma simultánea al procedimiento de aumento.



Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

# Hipótesis

La hipótesis general del presente trabajo es que la utilización de sustitutos óseos como alternativa al hueso autólogo en procedimientos de aumento óseo lateral de la cresta edéntula atrófica, puede obtener resultados clínicos iguales o superiores pero con una menor morbilidad y menos complicaciones.

De forma concreta, se plantean las siguientes hipótesis específicas:

- I.** Los procedimientos de aumento óseo horizontal de la cresta edéntula son efectivos tanto para posibilitar la colocación de implantes de forma simultánea o diferida, como para su supervivencia y mantenimiento en salud a medio y largo plazo.
- II.** La utilización de un nuevo xenoinjerto óseo en bloque para la regeneración ósea horizontal en pacientes con una atrofia severa de la cresta alveolar puede ser seguro y eficaz para la colocación diferida de implantes dentales y la posterior restauración protodóncica de estos.
- III.** El análisis histológico un nuevo xenoinjerto óseo en bloque utilizado para la regeneración ósea horizontal de la cresta alveolar en pacientes con una atrofia severa, puede integrarse adecuadamente en la zona a regenerar permitiendo así una adecuada osteointegración de los implantes.

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

# Objetivos

## Objetivo principal

El fin último de este trabajo es evaluar la eficacia clínica de los procedimientos de aumento óseo horizontal para la colocación de implantes dentales.

## Objetivos secundarios

1. Realizar una revisión comparativa y ponderada de la evidencia científica, basada en las publicaciones hasta diciembre del 2014, de ensayos clínicos aleatorizados, estudios clínicos controlados y series de casos prospectivas de al menos 10 pacientes y 6 meses de seguimiento, que realicen procedimientos de aumento lateral de la cresta alveolar con colocación simultánea o diferida de implantes dentales. Además, identificar cuáles son los sustitutos óseos y las membranas barrera más apropiados. **(I)**
2. Analizar la seguridad y eficacia de un nuevo xenoinjerto óseo en bloque para la regeneración ósea horizontal en pacientes con una atrofia severa de la cresta alveolar, de forma previa a la colocación de implantes dentales. **(II)**
3. Evaluar los resultados histológicos, histomorfométricos e inmunohistoquímicos de un sustituto óseo de origen xenogénico en bloque, utilizado para el aumento óseo en grandes defectos óseos horizontales. **(III)**

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

## Material, métodos y resultados

La descripción detallada del material y métodos, así como los resultados del trabajo de investigación expuesto en el presente trabajo han sido publicados como artículos científicos en tres publicaciones independientes con las siguientes referencias:

- I. Sanz-Sánchez, I., Ortiz-Vigón, A., Sanz-Martín, I., Figuero, E., Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*. **94**(9 Suppl): 128S-142S.
- II. Ortiz-Vigón, A., Suarez, I., Martinez-Villa, S., Sanz-Martín, I., Sanz, M. (2017) Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clinical Oral Implants Research*. Accepted for publication.
- III. Ortiz-Vigón, A., Martinez-Villa, S., Suarez, I., Vignoletti, F., Sanz, M. (2017) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. *International Journal of Implant Dentistry*. Submitted for publication (*under review*).

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica





Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

## Estudio I

### Eficacia del aumento óseo lateral en la cresta alveolar:

#### Revisión sistemática y meta-análisis

Sanz-Sánchez, I., Ortiz-Vigón, A., Sanz-Martín, I., Figuero, E., Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*. **94**(9 Suppl): 128S-142S.

## Resumen

Los procedimientos de aumento de la cresta tienen como objetivo reconstruir procesos alveolares atrofiados y/o cubrir dehiscencias y fenestraciones periimplantarias.

El objetivo de esta revisión sistemática fue estudiar la eficacia de estas intervenciones analizando los datos de 40 estudios clínicos que evaluaban procedimientos de aumento óseo mediante un abordaje simultáneo o diferido de colocación de implantes.

Se utilizaron las directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) para la revisión sistemática.

El objetivo primario fueron los cambios en la re-entrada en la anchura de la cresta y en la componente horizontal y vertical del defecto periimplantario, medido en milímetros, tanto en el abordaje simultáneo como diferido respectivamente.

Los resultados del meta-análisis mostraron que, para el abordaje simultáneo, se producía una reducción estadísticamente significativa del defecto cuando todos los tratamientos se analizaban juntos (diferencia media ponderada = - 4.28 mm; 95% intervalo de confianza: -4.88, -3.69;  $P < 0.01$ ). Los procedimientos que combinaban sustitutos óseos con membranas barrera se asoció con resultados superiores. La intervención más frecuentemente utilizada fue la combinación de xenoinjerto y membrana reabsorbible.

Para el abordaje diferido de colocación de implantes, se halló una ganancia horizontal estadísticamente significativa al combinar todos los grupos (diferencia media ponderada = 3.90 mm; 95% intervalo de confianza: 3.52, 4.28;  $P < 0.001$ ). La intervención más frecuentemente utilizada fue el injerto óseo autólogo en bloque.

Ambos tipo de estrategias terapéuticas obtenían una elevada supervivencia y tasa de éxito (>95%) para los implantes colocados en las localizaciones regeneradas. Las zonas tratadas que no sufrieron exposición ganaron significativamente más hueso tanto en el abordaje simultáneo como en el diferido (diferencia media ponderada = 1.1 *versus* 3.1 mm).

**Palabras clave:** implante dental, aumento de cresta alveolar, pérdida ósea alveolar, regeneración ósea, sustitutos óseos, trasplante de hueso.

## CLINICAL REVIEW

# Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis

I. Sanz-Sánchez<sup>1</sup>, A. Ortiz-Vigón<sup>1</sup>, I. Sanz-Martín<sup>1</sup>, E. Figuero<sup>1,2</sup>, and M. Sanz<sup>1,2\*</sup>

**Abstract:** Lateral ridge augmentation procedures are aimed to reconstruct deficient alveolar ridges or to build up peri-implant debiscence and fenestrations. The objective of this systematic review was to assess the efficacy of these interventions by analyzing data from 40 clinical studies evaluating bone augmentation through either the staged or the simultaneous approach. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guideline for systematic reviews was used. The primary outcomes were the changes at reentry, in the ridge width, and in the vertical and horizontal dimensions of the peri-implant defect, measured in millimeters, in the staged and simultaneous approaches, respectively. The results of the meta-analysis showed, for the simultaneous approach, a statistically significant defect height reduction when all treatments were analyzed together (weighted mean difference [WMD] = -4.28 mm; 95% confidence interval: [CI] -4.88, -3.69;  $P < 0.01$ ). The intervention combining bone replacement grafts with barrier membranes was associated with superior outcomes. The most frequently

used intervention was the combination of xenograft and bioabsorbable membrane. Similarly, for the staged approach, there was a statistically significant horizontal gain when all treatment groups were combined (WMD = 3.90 mm; 95% CI: 3.52, 4.28;  $P < 0.001$ ). The most frequently used intervention was the use of autogenous bone blocks. Both treatment strategies led to high survival and success rates (>95%) for the implants placed on the regenerated sites. Nonexposed sites gained significantly more in the simultaneous and staged approaches (WMD = 1.1 and 3.1 mm).

**Key Words:** dental implant, alveolar ridge augmentation, alveolar bone loss, bone regeneration, bone substitutes, bone transplantation.

## Introduction

The use of dental implants to rehabilitate partially or fully edentulous patients is a highly predictable treatment with cumulative survival rates >90% at 10 y (Moraschini et al. 2015). However, in spite of the many technological

advances in implant dentistry, bone availability is still the main prerequisite for safe and predictable implant placement as well as for attaining adequate aesthetic outcomes. An adequate alveolar ridge, however, is often lacking as a result not only from trauma, pathology, chronic/acute infections, or the consequence of severe periodontitis but also as the consequence of loss of mechanical function following tooth extraction or tooth loss. This physiologic bone loss after tooth extraction has been demonstrated in experimental studies reporting vertical and horizontal bone resorption (Araujo and Lindhe 2005; Vignoletti et al. 2012). In humans, approximately 50% of the bone volume is lost after tooth extraction during the first year (Schropp et al. 2003; Tan et al. 2012), and these resorptive changes may significantly alter the bone availability for placing dental implants (Ashman 2000); hence, bone augmentation procedures are frequently indicated, either concomitant with implant placement or as a staged intervention.

Residual alveolar ridges have been classified depending on their predominant bone-deficient component, as horizontal, vertical, or

DOI: 10.1177/0022034515594780. <sup>1</sup>Section of Graduate Periodontology, University Complutense, Madrid, Spain; <sup>2</sup>ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain; \*corresponding author, marsan@ucm.es

A supplemental appendix to this article is published electronically only at <http://jdr.sagepub.com/supplemental>

© International & American Associations for Dental Research

combined (Seibert 1983); following this classification, bone-regenerative interventions have also been divided depending on their main objective, in lateral or vertical bone augmentation procedures. Predominantly vertical ridge deficiencies are less frequent, and the probability of achieving predictable outcomes with existing vertical bone augmentation procedures is low. A recent systematic review reported that even though there is clinical and histologic evidence of the successful vertical ridge augmentation, there is a low degree of predictability and a high frequency of complications (Rocchietta et al. 2008).

Surgical interventions for lateral bone augmentation with the aim of placing a functional osseointegrated implant are highly predictable procedures, with reported implant survival rates of 87% to 95% for the simultaneous approach and 99% to 100% for the staged approach (Donos et al. 2008). A recent systematic review (Kuchler and von Arx 2014) assessing horizontal ridge augmentation procedures in the anterior maxilla also reported similarly high percentages of survival rate for the simultaneous and staged surgical approaches (100% and 96.8%, respectively). These reviews, however, did not assess the dimensional changes on the alveolar ridge as a consequence of the regenerated surgical procedure.

Most studies aiming for lateral bone augmentation have used the principles of guided bone regeneration by combining different bone replacement grafts and barrier membranes. There is, however, no clear evidence which is the ideal graft or membrane material. Some authors still consider the autogenous bone as the ideal bone replacement graft, but we lack clear information whether the use of bone substitutes—allogenic, xenogeneic, or alloplastic—can provide similar or better outcomes. Similarly, there is no clear evidence on the ideal composition or need of using a barrier membrane covering the bone replacement graft.

It is therefore the purpose of this systematic review 1) to evaluate the available evidence on the effectiveness of the interventions aimed for lateral

ridge augmentation, either simultaneously with implant placement or as a staged procedure, and 2) to further identify which are the most suitable biomaterials, as bone replacement grafts as well as barrier membranes.

## Material and Methods

A protocol was developed to answer the following PICO question (i.e., population, intervention, comparison, and outcome):

In situations with horizontal alveolar ridge deficiencies (population), what is the effectiveness of different regenerative surgical interventions (either staged or simultaneous; intervention and comparison) to increase the width of the alveolar ridge and resolve the crest deficiency (outcome)?

## Eligibility Criteria for Study Inclusion

### Inclusion criteria

- Randomized controlled clinical trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs), and prospective case series with a minimum sample size of 10 patients and a minimum follow-up time of 6 mo
- Patients >18 y and in good general health requiring the placement of  $\geq 1$  implant in sites presenting ridge deficiencies
- Interventions aimed for lateral ridge augmentation (simultaneous or staged approach)
- Outcome variables evaluating the changes (baseline and final data) in the dimension of the peri-implant defect (simultaneous approach) and in the horizontal dimension of the ridge (staged approach)

### Exclusion criteria

- Studies assessing the effectiveness of interventions aimed at vertical bone augmentation (distraction osteogenesis, orthognathic surgery, interpositional grafts, etc.)
- Studies aimed at regenerating extractions sockets with or without implant placement

## Type of interventions and comparisons

Studies were selected when included interventions aimed for lateral ridge augmentation with 1 of these objectives:

- To locally augment the bone horizontally around an implant to cover exposed threads in dehiscence or fenestration-type defects (simultaneous approach)
- To locally augment the bone horizontally to enable the placement of a dental implant in a subsequent intervention (staged approach)

The following procedures were considered: guided bone regeneration, autogenous bone blocks, allogeneic or xenogeneic bone blocks, and ridge expansion techniques. Studies assessing the efficacy of interventions aimed at vertical bone augmentation (distraction osteogenesis, orthognathic surgery, interpositional grafts, etc.) or at regenerating extraction sockets with or without implant placement were not included in this systematic review.

The changes between baseline and the reentry, 3 to 9 mo later, were used for assessing the efficacy of all interventions, including all types of prospective studies, while only data from clinical trials were used for evaluating differences among specific interventions.

## Types of outcomes

The primary outcomes were the changes between baseline and reentry in the dimension of the peri-implant defect (width and height) in the simultaneous approach (Appendix Fig. 1) and the horizontal dimension of the ridge in the staged approach. In addition, these changes were used for comparing among the different interventions.

The following secondary outcomes were studied:

- Success rates of the lateral augmentation, defined by complete coverage of the exposed implant (simultaneous) or by achieving the adequate ridge dimension for the placement of an implant with the

desired dimensions (staged; Donos et al. 2008)

- Percentage of cases in need of regrafting
- Implant survival rates (in percentages)
- Implant success rate (according to Albrektsson's criterion or other success criteria; in percentages)
- Occurrence of postoperative surgical complications (in percentages; flap dehiscence, graft or membrane exposure, loss of integration, fracture of the buccal plate, local infection, prolonged pain, paresthesia, etc.)
- Occurrence of technical and/or biological complications (in percentages)—defined as the occurrence of peri-implant diseases: bleeding on probing with or without increased probing pocket depth or radiographic bone loss
- Interproximal crestal bone-level changes assessed radiographically (in millimeters)
- Status of peri-implant soft tissues (probing pocket depth, gingival indexes, plaque indexes, mucosal recession, width of keratinized tissue)
- Aesthetic outcomes (white and pink esthetic scores, papilla index, or the displacement of the midfacial mucosal level)
- Patient-reported outcome measurements (pain, discomfort, satisfaction, etc.)

#### Search strategy

Electronic databases—the National Library of Medicine (MEDLINE via Pubmed) and Cochrane Central Register of Controlled Trials—were searched for human studies published until December 2014. A specific search strategy was developed for MEDLINE (Appendix) and revised for the other databases. No language restrictions were applied. All reference lists of the selected studies were checked for cross-references. A hand search of the most relevant journals between 2004 and 2014 was also performed (Appendix). Search for gray literature was not attempted.

#### Screening methods

Two reviewers (I.S.S. and I.S.M.) did the primary search by independently screening the titles and abstracts. The

same reviewers evaluated the full manuscript of those studies meeting the inclusion criteria or those with insufficient data in the title and abstract to make a clear decision. Any disagreement was resolved by discussion with a third reviewer (E.F.). One independent reviewer (A.O.V.) performed the manual search. The inter-reviewer reliability (percentage of agreement and kappa correlation coefficient) of the screening method was calculated.

#### Data extraction

Three reviewers (I.S.S., I.S.M., A.O.V.) independently extracted the data. Any disagreement was discussed, and a fourth reviewer (E.F.) was consulted when necessary. Authors of studies were contacted for clarification when data were incomplete or missing. Data were excluded until further clarification could be available if agreement could not be reached. When the results of a study were published more than once or if the results were presented in a number of publications, the data with longest follow-up were included only once.

#### Assessment of risk of bias

Quality of the included RCTs and CCTs was assessed by 2 reviewers (I.S.S. and I.S.M.), independently and in duplicate, following the Cochrane Collaboration recommendations (Higgins and Green 2011). The following items were evaluated as low, high, or unclear risk of bias:

- Selection bias—sequence generation and allocation concealment
- Performance bias—blinding of participants/personnel
- Detection bias—blinding of outcome assessment
- Attrition bias—incomplete outcome data
- Selective reporting bias—selective reporting outcomes
- Other potential risk of bias

The Newcastle-Ottawa scale for cohort studies and a modification of the scale for cross-sectional studies were used for the assessment of risk of bias in individual observational studies (Wells et al. 2011).

This scale includes 5 main categories: representativeness of the exposed cohort, ascertainment of exposure, assessment of outcome, follow-up long enough for the outcome of interest, and adequacy of follow-up.

#### Data synthesis

To summarize and compare the selected studies, the data on the primary and secondary outcomes were pooled and described with weighted mean differences (WMDs) and 95% confidence intervals (CIs). For comparing the changes in peri-implant defect and ridge dimension between baseline and reentry visits, all study designs were included, considering each arm of RCTs or CCTs as an independent study. When specific interventions were compared, only RCTs or CCTs were included.

The statistical heterogeneity among studies was assessed using the Q test according to Dersimonian and Laird and the  $I^2$  index (heterogeneity:  $I^2 = 25\%$ , low;  $50\%$ , moderate;  $75\%$ , high). When the heterogeneity values were high, a subgroup analysis was carried out using as explanatory variables either study design (RCT, CCT, or cases series) or type of procedure. The study-specific estimates were pooled with both the fixed effects model (Mantel-Haenszel-Peto test) and the random effects model (Dersimonian-Laird test). If a significant heterogeneity was found, the random effects model was chosen.

Forest plots were created to illustrate the effects of the different studies and the global estimation in the meta-analysis. STATA (StataCorp LP, College Station, TX, USA) intercooled software was used to perform all analyses. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ .

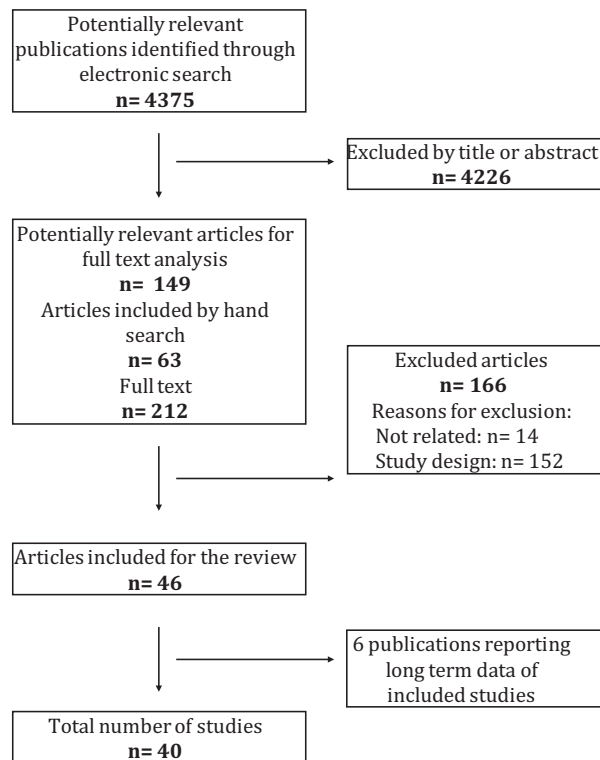
## Results

#### Search

The Figure depicts the study flowchart: 4,375 titles were identified by the electronic search. Once the titles and abstracts were evaluated, 4,226 studies were discarded (agreement = 86.19%; 95% CI = 83.54%, 88.47%; kappa = 0.60;  $P < 0.001$ ) resulting in 149 studies. After

**Figure.**

Flowchart depicting the search strategy and selection process.



the addition of 63 articles found on the manual search, 212 studies were subjected to full-text analysis. After this analysis, 46 final publications were included reporting data from 40 studies, since 6 publications reported long-term data from already-included studies (agreement = 96.73%; 95% CI = 92.58%, 98.60%; kappa = 0.83;  $P < 0.001$ ). The reasons for excluding the remaining studies are reported in Appendix Table 1, and the list of excluded references can be found in the Appendix.

### Description of Studies

Table 1 depicts the methodological characteristics of the selected studies. From the 40 selected studies, 21 investigated the simultaneous approach (2 CCTs, 9 RCTs, and 10 case series); 17, the staged approach (3 CCTs, 3 RCTs, and 11 case series); and 2, the ridge expansion procedure (2 case series). When data from more than 1 experimental or control group was reported in RCTs or CCTs, each comparison was considered independently (represented in Table 3,

Appendix Figs. 2 and 3, and Appendix Tables 4 and 5 as Lorenzoni et al. 1998a, 1998b; Moses et al. 2005a, 2005b; Park et al. 2008a, 2008b). Similarly, in case series where data from more than 1 group were reported (Nemcovsky et al. 2000; represented in Appendix Figs. 2 and 3 and Appendix Table 4 as Nemcovsky et al. 2000a, 2000b) or when further patients were subsequently added (Zitzmann et al. 2001; Jung et al. 2013), each comparison was also considered independently.

This systematic review pooled data of 1,242 patients at baseline, with a total of 1,881 implants placed. The mean follow-up period was of 21.48 mo, with a minimum of 4 mo (De Stavola and Tunkel 2013) and a maximum of 150 (Jung et al. 2013). When stratified by treatment group, 783 patients were treated with the simultaneous approach (755 completed the follow-up), 373 patients with the staged approach (364 completed the follow-up), and 86 patients with the ridge expansion approach (80 completed the follow-up).

### Assessment of Risk of Bias

Appendix Table 2 depicts the risk of bias for RCTs and CCTs. Only 2 studies showed a low risk of bias in all the fields (Becker et al. 2009; Ramel et al. 2012). In general, most RCTs showed a low risk of bias in the majority of the categories.

The quality of reporting in case series is depicted in Appendix Table 3. None of the studies met the 5 quality categories.

### Effects of Interventions: Primary Outcome

#### Simultaneous approach

Table 2 depicts the meta-analysis evaluating the changes in defect height. For all studies, there was a statistically significant defect height reduction (WMD =  $-4.28$  mm; 95% CI,  $-4.88$ ,  $-3.69$ ;  $P < 0.01$ ). The maximum defect height reduction was reported for the combination of particulate xenograft + bone morphogenic protein (BMP) + bioabsorbable membrane (WMD =  $-6.80$  mm; 95% CI,  $-8.48$ ,  $-5.11$ ;  $P < 0.001$ ), whereas the minimum was for the combination of particulate autologous bone + bioabsorbable membrane (WMD =  $-3.38$  mm; 95% CI,  $-5.79$ ,  $-0.96$ ;  $P < 0.006$ ). The guided bone regeneration procedure using a particulate xenograft + bioabsorbable membrane was the most frequently used combination ( $n = 10$ ), demonstrating a significant reduction in the defect height (WMD =  $-4.42$  mm; 95% CI,  $-5.48$ ,  $-3.36$ ;  $P < 0.001$ ; Appendix Fig. 2).

Table 3 depicts the meta-analysis comparing defect height reductions among interventions (RCTs or CCTs). The highest WMD was found when particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane were compared with the same bone substitute + bioabsorbable membrane (WMD =  $-1.80$  mm; 95% CI,  $-3.22$ ,  $-0.37$ ;  $P < 0.014$ ) or when particulate xenograft + autologous graft + nonbioabsorbable membrane were compared with autologous graft + bioabsorbable membrane (WMD =  $-1.45$  mm; 95% CI,  $-1.91$ ,  $-0.99$ ;  $P < 0.001$ ).

Appendix Table 4 depicts the meta-analysis evaluating defect width



**Table 1.**

Methodological Characteristics of the Selected Studies, the Regenerative Objective (Simultaneous, Staged, or Ridge Expansion), the Types of Interventions, and the Outcomes Measured

Reference	Study Design	Mean Follow-up, mo	Test / Control, <i>n</i>		Interventions		Study Outcomes Measured
			Patients <sup>a</sup>	Implants	Test	Control	
Simultaneous							
Moses et al. 2005	CCT	NR	41 (41) / 17 (17)	73 / 34	Xenograft + tricalcium-phosphate + collagen membrane (Ossix or Bio-Gide)	Xenograft (Bio-Oss) + tricalcium-phosphate (Cerasorb) + Gore Tex membrane	IS, WR, HR, EX
Lorenzoni et al. 1998	CCT	6	38 (38) / 45 (45)	38 / 45	Xenograft + autologous chips + polyglycolid bioabsorbable membrane	Xenograft + autologous chips + ePTFE or Ti-PTFE membrane	IS, HR, EX, EXH
Zitzmann et al. 1997; Zitzmann et al. 2001; Jung et al. 2013	RCT (split)	150	75 (58) / 25 (22)	112 / 41	Xenograft + collagen membrane	Xenograft + ePTFE	IS, WR, EX, EXW, IS, MBL, PPD, PI, ML
Carpio et al. 2000	RCT (parallel)	6	23 (23) / 25 (25)	23 / 25	Xenograft + collagen membrane	Xenograft + ePTFE membrane	IS, SP, WR, HR, EX
Jung, Halg, et al. 2009; Ramel et al. 2012	RCT (parallel)	36	19 (18) / 18 (18)	19 / 18	Xenograft + polyethylen glycol bioabsorbable membrane	Xenograft + collagen membrane	IS, WR, HR, EX ISC, MBL
Jung et al. 2003; Jung, Windisch, et al. 2009	RCT (split)	60	11 (10) / 11 (10)	18 / 16	Xenograft + rh-BMP2 + collagen membrane	Xenograft + collagen membrane	IS, SP, WR, HR, EX, PPD
Van Assche et al. 2013	RCT (split)	12	14 (14) / 14 (14)	14 / 14	HA-60% TCP-40% + collagen membrane	Xenograft + collagen membrane	IS, WR, HR, EX, PPD, CAL, BOP
Schneider et al. 2014	RCT (parallel)	6	19 (19) / 21 (21)	19 / 21	Xenograft + polylactide / polyglycolide acid bioabsorbable membrane	Xenograft + Ti-PTFE membrane	IS, SP, WR, HR, EX
Friedmann et al. 2011	RCT (parallel)	6	17 (17) / 20 (20)	37 / 36	HA-60% TCF-40% + cross-linked collagen membrane	HA-60% TCF-40% + collagen membrane	IS, SP, WR, HR, RG, EX
Park et al. 2008	RCT (3-arm)	6	9 (9) / 9 (8)	9 / 8	Cancellous allograft + collagen membrane or acellular dermal matrix	Cancellous allograft	IS, SP, WR, HR, RG, EX,EXW
Becker et al. 2009; Schwarz et al. 2012	RCT (parallel)	4	27 (23) / 27 (26)	41 / 37	Xenograft + cross-link collagen membrane	Xenograft + collagen membrane	IS, SP, WR, HR, RG, EX, PPD, CAL, BOP, PI, ML
Blanco et al. 2005	Case series	60	19 (19)	26	Particulate autologous bone or allograft + e-PTFE membrane		IS, ISC, SP, HR, RG, EX, EXH, MBL
De Boever and De Boever 2005	Case series	46.6	13 (13)	16	Xenograft + ePTFE membrane		IS, SP, HR, RG, RG, PPD, BOP, PI
Dahlin et al. 1995	Case series	24	45 (44)	55	ePTFE membrane alone		IS, HR, EX, EXH
Jovanovic et al. 1992	Case series		11 (11)	19	ePTFE membrane alone or with autologous bone chips		IS, WR, HR, RG, EX, EXW, EXH, MBL
von Arx and Kurt. 1999	Case series	6.6	15 (15)	20	Autologous bone chips		IS, SP, HR, RG, EX, EXH
Nemcovsky et al. 2000	Case series	7	14 (14)	14	Xenograft + collagen membrane		IS, WR, HR, EX
Hammerle and Lang 2001	Case series	6.7	10 (10)	10	Xenograft + collagen membrane		IS, SP, WR, HR
Tawil et al. 2001	Case series	NR	17 (17)	17	Autologous bone chips + collagen membrane		IS, WR, HR, EX, EXW, EXH
Nemcovsky et al. 2002	Case series	NR	24 (24)	31	Xenograft + collagen membrane		IS, WR, HR, EX

(continued)



**Table 1.**  
(continued)

Reference	Study Design	Mean Follow-up, mo	Test / Control, <i>n</i>		Interventions		Study Outcomes Measured
			Patients <sup>a</sup>	Implants	Test	Control	
Widmark and Ivanoff 2000	Case series	6	21 (21)	21	Autologous bone chips		IS, HR
Staged							
Chiapasco et al. 1999	CCT	22.4	15 (15) / 15 (15)	30 / 44	Autologous bone chips + ePTFE membrane	Autologous blocks	IS, ISC, SP, WG, RG, EX, EXW
Maiorana et al. 2005	CCT	5.3	12 (12) / 14 (12)	19 / 24	Autologous ramus / calvaria blocks + xenograft	Autologous ramus / calvaria blocks	SP, WG
Beitlitum et al. 2010	CCT	NR	12 (12) / 15 (15)	NR	Particulate allograft + particulate autologous chips + bioabsorbable cross-linked membrane	Particulate allograft + bioabsorbable cross-linked membrane	SP, WG, RG, EX, EXW
Antoun et al. 2001	RCT (parallel)	6	5 (5) / 8 (8)	NR	Autologous chin block grafts + ePTFE membrane	Autologous chin blocks	SP, WG, EX, BLCT, PPD, PPD
Cordaro et al. 2011	RCT (parallel)	24	11 (11) / 11 (11)	28 / 27	Autologous ramus blocks + collagen membranes	Autologous ramus blocks	IS, ISC, SP, WG, EX, BOP
de Freitas et al. 2013	RCT (parallel)	6	12 (12) / 12 (12)	32 / 30	rh-BMP2 and Ti-Mesh	Autologous bone chips + Ti-Mesh	IS, SP, WG, EX, BLCT
Buser et al. 1996; Buser et al. 2002	Case series	60	40 (37)	60	Autologous ramus / chin blocks + ePTFE membrane		IS, SP, WG, RG, EX, PPD, CAL, BOP, PI, MBL, PPD, CAL, PI
Hämmerle et al. 2008	Case series	NR	12 (12)	17	Collagen membrane + xenograft		IS, SP, WG, RG, EX
Parodi et al. 1998	Case series	NR	16 (16)	27	Collagen sponges + collagen membrane		IS, WG, RG
Knapp et al. 2003	Case series	6	12 (12)	NR	Biactive glass + ePTFE membrane		SP, WG, RG, EX
von Arx and Buser 2006	Case series	5.8	58 (58)	NR	Autologous ramus / symphysis blocks + xenograft + collagen membranes		WG, RG, EX
Urban et al. 2011	Case series	22.8	25 (25)	76	Xenograft + autologous bone chips + collagen membrane		IS, SP, WG, RG
Acocella et al. 2010	Case series	5.2	15 (15)	30	Autologous ramus blocks		IS, ISC, SP, WG
Acocella et al. 2012	Case series	5.68	16 (16)	34	Fresh frozen blocks		IS, ISC, SP, WG, EX
Verdugo et al. 2011	Case series	40	15 (15)	15	Autologous ramus / symphysis blocks + autologous bone chips		IS, SP, WG, RG, BLCT
De Stavola and Tunkel 2013	Case series	4	10 (10)	0	Autologous ramus blocks		WG, EX
Feuille et al. 2003	Case series	6	12 (10)	NR	Particulate allograft + Ti-PTFE membrane		WG
Ridge expansion							
Kolerman et al. 2014	Case series	52.4	41 (35)	116	Ridge expansion + particulate allograft + collagen membrane		IS, ISC, SP, WR, EX, PPD, BOP, PI
Chiapasco et al. 2006	Case series	20.4	45 (45)	110	Ridge expansion without regenerative materials		IS, ISC, SP, WG, BLCT, PPD, BOP, PI

BLCT, bone levels measured by 3-dimensional methods; BOP, bleeding on probing; CAL, peri-implant clinical attachment level; CCT, controlled clinical trial; ePTFE, expanded polytetrafluoroethylene; EX, exposure; EXH, exposed site height; EXW, exposed site width; HA, hydroxyapatite; HR, height reduction; IS, implant survival; ISC, implant success; MBL, marginal bone levels assessed radiographically; ML, mucosal level; NR, not reported; PI, peri-implant plaque index; PPD, peri-implant probing depth; rh-BMP2, recombinant human bone morphogenetic protein 2; RCT, randomized controlled trial; RG, regrafting necessity; SP, success rate procedure; TCP, tricalcium phosphate; Ti, titanium; WG, width gain; WR, width reduction.

<sup>a</sup>Baseline (final).

**Table 2.**

Meta-analysis for Defect Height Reduction in Simultaneous Procedures: Baseline vs. Final (mm)

Group: Subgroup	<i>n</i>	Weighted Mean Difference					Heterogeneity	
		IV	DL	95% CI	<i>P</i> Value	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>P</i> Value	
All	32		−4.287	−4.882	−3.692	<0.001	95.3	<0.001
Study design								
RCT	15		−4.198	−5.068	−3.327	<0.001	94.2	<0.001
CCT	6		−3.598	−4.149	−3.047	<0.001	81.8	<0.001
Case series	11		−4.811	−5.632	−3.989	<0.001	90.5	<0.001
Intervention								
Nonbioabsorbable membrane	2	−3.617		−4.332	−2.902	<0.001	0.0	0.968
Particulate allograft	1	−3.600		−5.472	−1.728	<0.001	—	—
Particulate allograft + bioabsorbable membrane	2	−4.992		−6.534	−3.449	<0.001	0.0	0.852
Particulate autologous bone	1	−4.140		−5.206	−3.074	<0.001	—	—
Particulate autologous bone + nonbioabsorbable membrane	1	−5.750		−6.922	−4.578	<0.001	—	—
Particulate autologous bone + bioabsorbable membrane	2		−3.380	−5.798	−0.962	0.006	92.1	<0.001
Particulate autologous bone + xenograft + nonbioabsorbable membrane	3	−3.726		−4.057	−3.394	<0.001	0.0	0.902
Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane	4		−3.491	−2.002	−2.002	<0.001	96.9	<0.001
Particulate autologous bone + synthetic graft + bioabsorbable membrane	1	−4.000		−5.226	−2.774	<0.001	—	—
Particulate xenograft + bone morphogenic protein + bioabsorbable membrane	1	−6.800		−8.484	−5.116	<0.001	—	—
Particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane	3		−4.868	−8.077	−1.659	<0.001	99.2	<0.001
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane	10		−4.422	−5.484	−3.361	<0.001	93.0	<0.001
Particulate xenograft or allograft + nonbioabsorbable membrane	1	−6.130		−7.236	−5.024	<0.001	—	—

CCT, clinical controlled trial; CI, confidence interval; DL, DerSimonian and Laird (random effect) model; IV, inverse-variance weighted (fixed effect) model; RCT, randomized controlled trial.

reductions (final vs. baseline; Jovanovic et al. 1992; Carpio et al. 2000; Tawil et al. 2001; Nemcovsky et al. 2002). For all studies combined, there was a statistically significant defect width reduction (WMD = −2.69 mm; 95% CI, −3.04, −2.33; *P* < 0.001; Jung et al. 2003). The maximum defect width reduction was obtained for the combination of particulate xenograft

+ BMP + bioabsorbable membrane (WMD = −5.69 mm; 95% CI, −6.68, −4.69; *P* < 0.001), whereas the minimum was for the particulate allograft alone (WMD = −1.38 mm; 95% CI, −2.36, −0.39; *P* < 0.006; Park et al. 2008). The guided bone regeneration procedure combining particulate xenograft+ bioabsorbable membrane was the most frequently used

procedure (*n* = 7), demonstrating a significant reduction in the defect width (WMD = −3.28 mm; 95% CI, −3.72, −2.82; *P* < 0.001; Appendix Fig. 3).

Appendix Table 5 depicts the meta-analysis comparing defect width reductions between procedures (RCTs or CCTs). Eight comparisons were possible, but only 1 found statistical significant differences

**Table 3.**

Meta-analysis for Differences in Defect Height Reduction for Comparative Studies in Simultaneous Procedures: Test vs. Control (mm)

Control	Test		Weighted Mean Difference				Heterogeneity	
		<i>n</i>	IV	95% CI		<i>P</i> Value	<i>I</i> <sup>2</sup>	<i>P</i> Value
Particulate autologous bone + xenograft + nonbioabsorbable membrane	Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane	2 <sup>a,b</sup>	0.310	−0.082	0.701	0.121	0.5	0.316
Particulate autologous bone + xenograft + nonbioabsorbable membrane	Particulate autologous bone + bioabsorbable membrane	2 <sup>c,d</sup>	−1.456	−1.915	−0.998	<0.001	0.0	0.832
Particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane	Particulate xenograft + bioabsorbable membrane	1 <sup>e</sup>	−1.800	−3.229	−0.371	0.014	—	—
Particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane	Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane	1 <sup>f</sup>	−0.180	−0.501	0.141	0.272	—	—
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane	Particulate xenograft + bioabsorbable membrane	2 <sup>g,h</sup>	1.250	0.462	2.037	0.002	0.0	0.667
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane	Particulate xenograft + bone morphogenic protein + bioabsorbable membrane	1 <sup>i</sup>	1.400	−0.759	3.559	0.204	—	—
Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane	Particulate autologous bone +synthetic graft + bioabsorbable membrane	1 <sup>j</sup>	−0.100	−1.333	1.133	0.874	—	—
Particulate synthetic graft + bioabsorbable membrane	Particulate synthetic graft + bioabsorbable membrane	1 <sup>k</sup>	0.911	0.112	1.221	0.046	—	—
Particulate allograft	Particulate allograft + bioabsorbable membrane	2 <sup>l,m</sup>	1.375	0.002	2.748	0.050	0.0	0.831

CI, confidence interval; DL, DerSimonian and Laird (random effect) model; IV, inverse-variance weighted (fixed effect) model.

<sup>a</sup>Moses et al. (2005a)<sup>b</sup>Moses et al. (2005b).<sup>c</sup>Lorenzoni et al. (1998a).<sup>d</sup>Lorenzoni et al. (1998b).<sup>e</sup>Schneider et al. (2014).<sup>f</sup>Carpio et al. (2000).<sup>g</sup>Jung, Halg, et al. (2009).<sup>h</sup>Becker et al. (2009).<sup>i</sup>Jung et al. (2003).<sup>j</sup>Van Assche et al. (2013).<sup>k</sup>Friedmann et al. (2011).<sup>l</sup>Park et al. (2008a).<sup>m</sup>Park et al. (2008b).

between test and control, showing a higher reduction when using a particulate synthetic graft with a cross-linked bioabsorbable collagen membrane as compared with the use of the same graft with a collagen bioabsorbable membrane (WMD = 1.1 mm; 95% CI, 0.73, 1.41;  $P < 0.001$ ; Friedmann et al. 2011).

#### Staged approach

Table 4 depicts the meta-analysis evaluating bone width gains. For all studies, there was a statistically

significant bone width gain (WMD = 3.90 mm; 95% CI, 3.52, 4.28;  $P < 0.001$ ). The maximum bone width gain was reported for the combination of particulate xenograft + autologous bone + bioabsorbable membrane (WMD = 5.68 mm; 95% CI, 5.00, 6.35;  $P < 0.001$ ), whereas the minimum was for the combination of particulate synthetic graft + nonbioabsorbable membrane (WMD = 1.10 mm; 95% CI, −0.33, 2.53;  $P = 0.131$ ). The lateral bone augmentation procedure using an autologous bone block alone

was the most frequently used ( $n = 6$ ), demonstrating a significant width gain (WMD = 4.25 mm; 95% CI, 4.04, 4.47;  $P < 0.001$ ; Appendix Fig. 4).

In RCTs and CCTs, 4 studies used autologous bone blocks as control group and were compared with different test treatments (autologous particulate + nonbioabsorbable membrane; autologous block + particulate xenograft; autologous block + nonbioabsorbable membrane; autologous block + particulate xeno-graft + bioabsorbable membrane).

**Table 4.**

Meta-analysis for Bone Width Gain in Staged Procedures: Baseline vs. Final (mm)

Group: Subgroup	n	Weighted Mean Difference				Heterogeneity	
		IV	DL	95% CI	P Value	I <sup>2</sup>	P Value
All	17		3.906	3.527	4.284	<0.001	84.6
Study design							
RCT	2		3.902	3.167	4.636	<0.001	0.0
CCT	4	3.792		3.150	4.434	<0.001	90.5
Case series	11		3.904	3.366	4.441	<0.001	84.6
Intervention							
Allograft blocks	1	4.120		3.317	4.923	<0.001	—
Autologous bone blocks	6	4.257		4.039	4.476	<0.001	0.0
Autologous bone blocks + nonbioabsorbable membrane	1	3.550		3.104	3.996	<0.001	—
Autologous bone block + particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane	1	3.930		3.012	4.848	<0.001	—
Autologous bone block + particulate xenograft + bioabsorbable membrane	1	4.600		4.266	4.934	<0.001	—
Autologous bone block + xenograft	1	4.460		4.018	4.902	<0.001	—
Collagen sponge + bioabsorbable membrane	1	2.500		1.679	3.321	<0.001	—
Particulate allograft + bioabsorbable membrane	1	3.500		1.657	5.343	<0.001	—
Particulate autologous bone + nonbioabsorbable membrane	1	2.670		2.128	3.212	<0.001	—
Particulate synthetic graft + nonbioabsorbable membrane	1	1.100		−0.328	2.528	0.131	—
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane	1	3.700		2.758	4.642	<0.001	—
Particulate xenograft + autologous bone + bioabsorbable membrane	1	5.680		5.001	6.359	<0.001	—

CCT, clinical controlled trial; CI, confidence interval; DL, DerSimonian and Laird (random effect) model; IV, inverse-variance weighted (fixed effect) model; RCT, randomized controlled trial.

The meta-analysis demonstrated better results, although nonsignificant, for the use of autologous bone blocks (WMD = −0.27 mm; 95% CI, −1.16, 0.61;  $P < 0.545$ ).

#### Ridge expansion

Only 2 studies measured the amount of horizontal bone gain after a ridge expansion procedure (Chiapasco et al.

2006; Kolerman et al. 2014). The initial bone width varied between 3.73 mm (SD = 0.67; Kolerman et al. 2014) and 4.2 mm (SD = 1.2; Chiapasco et al. 2006); at reentry surgery, the bone width gain was 3.5 mm (SD = 0.93) and 3.9 mm (SD = 0.8), respectively. These procedures have high implant survival and success rates (>95%). With computer tomography, the reported bone width reabsorption at

36 mo was scarce (loss of 0.8 mm; SD = 0.3 mm; Chiapasco et al. 2006).

#### Effects of Interventions: Secondary Outcomes

Table 5 depicts the results on the secondary outcomes for the simultaneous and staged approaches. All studies reported high implant survival rates

**Table 5.**

Percentages in Implant Survival, Success Rate of the Procedure, Exposure of the Regenerative Material, and Need of Regrafting

References	Test <sup>a</sup>			
	Implant Survival	Success Procedure	Exposure	Need of Regrafting
Chiapasco et al. 1999	100 (100)	93 (100)	13.3 (0)	6.6 (0)
Maiorana et al. 2005	NR	91.6 (85.7)	NR	NR
Beitlitum et al. 2010	NR	73.3 (91.6)	20 (16.6)	20 (8.3)
Antoun et al. 2001	NR	100 (100)	20/0	NR
Cordaro et al. 2011	100 (100)	100 (100)	27.2 (9.09)	NR
de Freitas et al. 2013	100 (100)	100 (100)	8.33 (16.6)	NR
Buser et al. 1996	100	100	5	5
Buser et al. 2002	98	100	5	5
Hämmerle et al. 2008	100	92	0	NR
Parodi et al. 1998	100	100	NR	0
Knapp et al. 2003	100	100	50	66.6
von Arx and Buser 2006	NR	100	5.17	3.44
Urban et al. 2011	100	96	NR	4
Acocella et al. 2010	100	100	NR	NR
Acocella et al. 2012	100	100	6.25	NR
Verdugo et al. 2011	100	100	NR	0
De Stavola and Tunkel 2013	100	NR	0	NR
Feuille et al. 2003	100	NR	NR	NR
Moses et al. 2005	99 (100)	NR	35.5 (41.2)	NR
Lorenzoni et al. 1998	100 (100)	NR	50 (34.2)	NR
Zitzmann et al. 1997	98 (95)	NR	9.3 (43.9)	NR
Zitzmann et al. 2001	98 (95)	NR	NR	NR
Jung et al. 2013	91 (92)	NR	NR	NR
Carpio et al. 2000	78.2 (84)	NR	13.04 (8)	NR
Jung, Halg, et al. 2009	100 (100)	NR	31.5 (16.6)	NR
Ramel et al. 2012	100 (100)	NR	NR	NR
Jung et al. 2003	100 (100)	90.9 (100)	9.1 (0)	NR
Jung, Windisch, et al. 2009	100 (100)	NR	NR	NR
Van Assche et al. 2013	100 (100)	NR	7.14 (14.2)	NR
Schneider et al. 2014	100 (100)	79 (95.2)	26.3 (9.5)	NR
Friedmann et al. 2011	100 (100)	76.4 (75)	40.5 (38.9)	23.5 (20)
Park et al. 2008	100 (100)	100 (100)	38.9 (25)	0 (0)
Becker et al. 2009	100 (100)	100 (100)	17.4 (7.7)	0 (0)
Schwarz et al. 2012	NR	NR	NR	NR
Blanco et al. 2005	96	96.1	11.53	0
De Boever and De Boever 2005	94	94	NR	0
Dahlin et al. 1995	100	NR	11.8	NR
Jovanovic et al. 1992	100	NR	15.8	0
Von Arx and Kurt 1999	100	95	5.26	0
Nemcovsky et al. 2000	100	NR	0	NR

(continued)

**Table 5.**  
(continued)

References	Test <sup>a</sup>			
	Implant Survival	Success Procedure	Exposure	Need of Regrafting
Hämmerle and Lang 2001	100	90	NR	NR
Tawil et al. 2001	100	NR	11.8	NR
Nemcovsky et al. 2002	100	NR	0	NR
Widmark and Ivanoff 2000	95	NR	NR	NR
Kolerman et al. 2014	100	95	4.31	NR
Chiapasco et al. 2006	97	98	NR	NR

NR, not reported.

<sup>a</sup>Values presented in percentages. Control in parentheses.

(97.82%; range, 78.2% to 100%). Implant success rate from 12 to 60 mo varied between 91% and 100% when the criterion by Albrektsson et al. (1986) was used (Chiapasco et al. 1999; Blanco et al. 2005; Chiapasco et al. 2006; Acoccella et al. 2010; Acoccella et al. 2012; Ramel et al. 2012; Kolerman et al. 2014). One study used the criteria by Buser et al. (1997), with a success rate of 100% after 24 mo, for both the test and the control (Cordaro et al. 2011). The need of regrafting was reported in 7 studies and ranged from 0% to 23.5%. All the studies reported the advent of adverse events, with the most frequent being membrane and/or graft exposure.

For the simultaneous approach, a meta-analysis evaluating the differences in defect height reduction between the exposed and nonexposed membrane cases demonstrated a significant higher reduction in the nonexposed cases (WMD = 1.01 mm; 95% CI, -0.38, 1.64;  $P < 0.002$ ; Appendix Fig. 5). Mean radiographic bone-level changes ranging from 1.21 mm (SD = 0.46) to 2.41 mm (SD = 0.89) were reported in studies following the implants placed in regenerated sites for at least 1 y (Jung, Halg, et al. 2009; Ramel et al. 2012). Technical complications (Jung, Windisch, et al. 2009) or biological complications (Zitzmann et al. 2001; De Boever and De Boever 2005; Ramel et al. 2012; Schwarz et al. 2012; Van Assche et al. 2013; Schneider et al. 2014) were seldom reported, with only 1 study reporting a higher risk of mucositis and peri-implantitis during a period of 4 y, when

a residual dehiscence was present at reentry surgery (Becker et al. 2009). Similarly patient-reported outcome measurements and aesthetic outcomes were seldom reported. In 1 study (Jung et al. 2013), there was a mean recession of the gingival margin of 0.98 mm (SD = 1.2) in the bioabsorbable membrane group versus 0.12 mm (SD = 1.1) in the nonbioabsorbable membrane group after 150 mo of implant loading. Similarly, Schwarz et al. (2012) reported a mean recession after 4 y of 0.2 mm (SD = 0.3) in the group of patients that did not have residual dehiscence, as opposed to 0.5 mm (SD = 0.7) in the presence of a residual dehiscence.

In comparative studies, no significant differences were reported for changes in probing pocket depth, clinical attachment level, or bleeding on probing. It was remarkable that in the study by Schwarz et al. (2012), the group with no residual dehiscence had significantly less bleeding than the ones with residual dehiscence  $\leq 1$  or  $>1$  mm (29.1% vs. 45.8% vs. 54.1%).

In the stage approach, all the studies except 1 (Feuille et al. 2003) reported adverse events, with the most frequent being membrane and/or graft exposure, pain, hemorrhage, infection, temporal paresthesia, or hematoma. The meta-analysis showed a significant higher gain in the nonexposed cases (WMD = 3.10 mm; 95% CI, 2.58, 3.61;  $P < 0.001$ ; Appendix Fig. 6). With computer tomography, 1 study (Antoun et al. 2001) reported a mean radiologic

gain of 4.2 mm (SD = 1.9) when the autologous onlay graft was covered with a nonbioabsorbable membrane versus 2.5 mm (SD = 2.1) when the membrane was not used. In another study (de Freitas et al. 2013), application of recombinant human BMP-2 with a collagen sponge carrier achieved a mean radiologic gain of 1.5 mm (SD = 0.7) versus 0.5 mm (SD = 0.9) with particulate autologous bone covered by a titanium mesh. Few studies reported on the status of peri-implant soft tissues (probing pocket depth, clinical attachment level, or bleeding on probing), and none evaluated the advent of technical or biological complications, patient-reported outcome measurements, or aesthetic outcomes.

## Discussion

### Main Findings

The results from this systematic review—based on 46 publications reporting data from 40 investigations—indicate that a high variability in terms of the interventions aimed for lateral bone augmentation and the different combinations of bone replacement grafts and barrier membranes used. This variability resulted in a low number of studies within each subgroup, which in many cases did not allow for adequate statistical analysis. The main findings of the meta-analysis show that these interventions significantly reduced the defect height in the simultaneous approach and achieved significant horizontal bone gain in the staged



approach, hence supporting with scientific evidence the use of these regenerative procedures. Moreover, both treatment approaches demonstrated high survival and success rates (>95%) when implants were placed in these regenerated sites.

These results agree with a previous systematic review reporting that dental implants placed in regenerated bone had survival rates similar to those of implants placed in pristine bone (Donos et al. 2008). The most distinctive outcome of this systematic review, however, was the evaluation of the relative effectiveness of the different regenerative interventions on the dimensional changes assessed in the alveolar ridge, which had not been evaluated before.

### Subgroup Analysis

In the simultaneous treatment approach, the use of particulate autologous bone chips was historically considered the gold standard as bone replacement graft; however, the results from this systematic review show that particulated xenograft was the most frequently used bone replacement graft, demonstrating a significant vertical defect reduction (WMD:  $-4.42$  mm). The highest defect reduction was reported when BMP was combined with a xenograft and a bioabsorbable membrane, although these results were based on a single study with 10 patients (Jung et al. 2003).

In this simultaneous approach, the use of a barrier membrane covering the bone replacement graft demonstrated beneficial outcomes when compared with the use of graft alone (WMD =  $-4.99$  vs.  $-3.6$  mm). Moreover, the highest WMD in defect reduction favoring a test group was found when particulate allograft plus a bioabsorbable membrane was compared with the same graft alone (Park et al. 2008). These findings therefore support the use of a barrier membrane and the biologic principles of guided bone regeneration (Kostopoulos et al. 1994; Schenk et al. 1994). However, the use of a membrane alone does not have a rationale in this indication (lateral bone augmentation) since there is a need for space maintenance under the membrane

to avoid its collapse and this scaffolding effect must be provided by the use of bone replacement grafts (Hämmerle et al. 1997; Okazaki et al. 2005).

The use of a barrier membrane, however, may lead to more postoperative complications, mainly exposure, that may jeopardize the regenerative outcomes. In fact, data from this systematic review demonstrated that when the outcomes between exposed and nonexposed sites were compared, the latter had greater vertical defect resolution (WMD =  $1.01$  mm). These results are in agreement with those published by Machtei (2001), who found significantly better results (6-fold greater) for the nonexposed sites.

In the staged approach, this systematic review showed that the use of bone blocks is the most frequently used procedure, although when the block is combined with a particulated xenograft, the results were superior than when a bone block was used alone. In comparative studies, the bone block was frequently used as the standard control treatment, and it was compared with different combinations of bone blocks, particulated replacement grafts, and barrier membranes. These studies, however, showed that the bone block alone attained increased ridge widths (WMD =  $-0.27$  mm). It is well documented that using autogenous bone blocks has important drawbacks, mainly its morbidity when the graft is harvested and the different degree of graft resorption during healing (Benic and Hämmerle 2014). It has been hypothesized that the use of barrier membranes and particulate bone graft substitutes may limit these resorptive changes (Antoun et al. 2001; Cordaro et al. 2011). In fact, the findings of this systematic review support the use of particulate bone grafting over the bone blocks.

Similarly to what was reported in the simultaneous approach, the occurrence of membrane exposure in the staged approach had a significant negative impact on the regenerated outcomes. In fact, the results showed that in staged procedures, nonexposed sites had significantly greater gain when compared with exposed sites (WMD =  $3.1$  mm).

When the outcomes between the staged and simultaneous treatments were compared, the meta-analysis showed that the average width gains were slightly higher for the simultaneous (WMD =  $4.28$  vs.  $3.90$  mm). These differences are, however, difficult to interpret since the main outcome for the simultaneous approach is defect reduction in millimeters, while for the staged approach, the main outcome is bone width gain in millimeters.

### Limitations

When evaluating these results, one must take into consideration that the different measurement methods employed in the studies were not standardized and there were clear inherent differences in the clinical scenarios evaluated. The healing periods varied significantly among the studies, which depended mainly on the treatment approach and biomaterials selected.

Despite the comprehensive strategy used to identify all publications available for answering the selected PICO question, it is possible that some gray literature was not included, since the databases utilized did not search for this particular literature.

It is important to remark that the study design had a clear influence on the magnitude of the outcome, mainly in the simultaneous approach, since the results from case series were superior when compared with RCTs. The relevance of appropriate study design in implant dentistry has been stressed—particularly, the importance of carrying out well-designed clinical trials to minimize overestimation of the clinical results and reduce the risk of bias (Tonetti and Palmer 2012). In this systematic review, we included not only RCTs and CCTs but also prospective case series, which may be considered a limitation, but we chose to broaden the inclusion criteria since there was a limited number of high-quality RCTs (in fact, only 2 of the reported RCTs were considered as low risk of bias).

### Conclusions

The results from this systematic review and meta-analysis showed that lateral

ridge augmentation procedures are effective in treating deficient alveolar ridges prior or simultaneously to the placement of dental implants. Results from the meta-analysis showed, for the simultaneous approach, that the combination of bone replacement grafts and barrier membranes was associated with superior outcomes. For the staged approach, the combination of bone blocks, particulated grafts, and barrier membranes provided the best outcomes, although the morbidity and advent of postoperative complications with this procedure should not be underestimated.

### Implication for Clinical Practice

The results from this systematic review indicate that whenever possible, priority should be given to those procedures that are less invasive, involve less risk of surgical complications, and achieve the treatment goal in the shortest period.

### Implications for Research

From this review, it can be concluded that there is a clear need for well-designed RCTs with long-term follow-up to establish clear clinical guidelines. Similarly, there is a need for standardized measurement methods that can evaluate the dimensional changes in the residual alveolar ridge in a reproducible and reliable manner. In this aspect, the advent of new digital technologies able to analyze the changes in soft and hard tissues could be promising.

### Author Contributions

I. Sanz-Sánchez, I. Sanz-Martín, contributed to conception, design, data acquisition, analysis, and interpretation, drafted and critically revised manuscript; A. Ortiz-Vigón, contributed to conception, design, and data acquisition, drafted and critically revised manuscript; E. Figuero, contributed to conception, design, and data analysis, drafted and critically revised manuscript; M. Sanz, contributed to conception, design, and data interpretation, drafted and critically revised manuscript. All authors gave final approval and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Acknowledgments

The authors received no financial support and declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

### References

- Acocella A, Bertolai R, Colafranceschi M, Sacco R. 2010. Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J Craniomaxillofac Surg.* 38(3):222–230.
- Acocella A, Bertolai R, Ellis E, Nissán J, Sacco R. 2012. Maxillary alveolar ridge reconstruction with monocortical fresh-frozen bone blocks: a clinical, histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg.* 40(6):525–533.
- Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. 1986. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1(1):11–25.
- Antoun H, Sibon JM, Martinez H, Missika P. 2001. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: onlay graft alone or associated with a membrane. *Clin Oral Implants Res.* 12(6):632–639.
- Araujo MG, Lindhe J. 2005. Dimensional ridge alterations following tooth extraction: an experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 32(2):212–218.
- Ashman A. 2000. Postextraction ridge preservation using a synthetic alloplast. *Implant Dent.* 9(2):168–176.
- Becker J, Al-Nawas B, Klein MO, Schliephake H, Terheyden H, Schwarz F. 2009. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. *Clin Oral Implants Res.* 20(7):742–749.
- Beitlitum I, Artzi Z, Nemcovsky CE. 2010. Clinical evaluation of particulate allogeneic with and without autogenous bone grafts and resorbable collagen membranes for bone augmentation of atrophic alveolar ridges. *Clin Oral Implants Res.* 21(11):1242–1250.
- Benic GI, Hämmerle CH. 2014. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol* 2000. 66(1):13–40.
- Blanco J, Alonso A, Sanz M. 2005. Long-term results and survival rate of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year case series prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 16(3):294–301.
- Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. 1996. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 54(4):420–432.
- Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, Belser UC, Lang NP. 1997. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res.* 8(3):161–172.
- Buser D, Ingimarsson S, Dula K, Lussi A, Hirt HP, Belser UC. 2002. Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 22(2):109–117.
- Carpio L, Loza J, Lynch S, Genco R. 2000. Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral: a randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol.* 71(11):1743–1749.
- Chiapasco M, Abati S, Romeo E, Vogel G. 1999. Clinical outcome of autogenous bone blocks or guided bone regeneration with e-PTFE membranes for the reconstruction of narrow edentulous ridges. *Clin Oral Implants Res.* 10(4):278–288.
- Chiapasco M, Ferrini F, Casentini P, Accardi S, Zaniboni M. 2006. Dental implants placed in expanded narrow edentulous ridges with the Extension Crest device: a 1-3-year multicenter follow-up study. *Clin Oral Implants Res.* 17(3):265–272.
- Cordaro L, Torsello F, Morcavallo S, di Torresanto VM. 2011. Effect of bovine bone and collagen membranes on healing of mandibular bone blocks: a prospective randomized controlled study. *Clin Oral Implants Res.* 22(10):1145–1150.
- Dahlin C, Lekholm U, Becker W, Becker B, Higuchi K, Callens, Van Steenbergue D. 1995. Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 10(3):312–318.
- De Boever AL, De Boever JA. 2005. Guided bone regeneration around non-submerged implants in narrow alveolar ridges: a prospective long-term clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 16(5):549–556.
- de Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjo UM, Pereira LA, Marcantonio E Jr. 2013. Horizontal ridge augmentation of



- the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 40(10):968–975.
- De Stavola L, Tunkel J. 2013. A new approach to maintenance of regenerated autogenous bone volume: delayed relining with xenograft and resorbable membrane. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 28(4):1062–1067.
- Donos N, Mardas N, Chadha V. 2008. Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). *J Clin Periodontol.* 35 (Suppl 8):173–202.
- Feuille F, Knapp CI, Brunsdold MA, Mellonig JT. 2003. Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects: part 1. Mineralized freeze-dried bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 23(1):29–35.
- Friedmann A, Gissel K, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T. 2011. Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *J Clin Periodontol.* 38(7):677–685.
- Hämmerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP. 2008. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: a report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res.* 19(1):19–25.
- Hämmerle CH, Lang NP. 2001. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res.* 12(1):9–18.
- Hämmerle CH, Olah AJ, Schmid J, Fluckiger L, Gogolewski S, Winkler JR, Lang NP. 1997. The biological effect of natural bone mineral on bone neoformation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res.* 8(3):198–207.
- Higgins JP, Green S. 2011. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. Oxford (UK): Cochrane Collaboration.
- Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. 1992. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 7(2):233–245.
- Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hämmerle CH, Sailer HF, Weber FE. 2003. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res.* 14(5):556–568.
- Jung RE, Fenner N, Hämmerle CH, Zitzmann NU. 2013. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years. *Clin Oral Implants Res.* 24(10):1065–1073.
- Jung RE, Halg GA, Thoma DS, Hämmerle CH. 2009. A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clin Oral Implants Res.* 20(2):162–168.
- Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hämmerle CH. 2009. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clin Oral Implants Res.* 20(7):660–666.
- Knapp CI, Feuille F, Cochran DL, Mellonig JT. 2003. Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects: part 2. Bioactive glass particulate. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 23(2):129–137.
- Kolerman R, Nissan J, Tal H. 2014. Combined osteotome-induced ridge expansion and guided bone regeneration simultaneous with implant placement: a biometric study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 16(5):691–704.
- Kostopoulos L, Karring T, Uruguchi R. 1994. Formation of jawbone tuberosities by guided tissue regeneration: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res.* 5(4):245–253.
- Kuchler U, von Arx T. 2014. Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 29(Suppl):14–24.
- Lorenzoni M, Pertl C, Keil C, Wegscheider WA. 1998. Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 13(5):639–646.
- Machtei EE. 2001. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *J Periodontol.* 72(4):512–516.
- Maiorana C, Beretta M, Salina S, Santoro F. 2005. Reduction of autogenous bone graft resorption by means of bio-oss coverage: a prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 25(1):19–25.
- Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza Edos S. 2015. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 44(3):377–388.
- Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. 2005. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 16(2):210–219.
- Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. 2000. Healing of dehiscence defects at delayed-immediate implant sites primarily closed by a rotated palatal flap following extraction. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 15(4):550–558.
- Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. 2002. Healing of marginal defects at implants placed in fresh extraction sockets or after 4–6 weeks of healing: a comparative study. *Clin Oral Implants Res.* 13(4):410–419.
- Okazaki K, Shimizu Y, Xu H, Ooya K. 2005. Blood-filled spaces with and without deproteinized bone grafts in guided bone regeneration: a histomorphometric study of the rabbit skull using non-resorbable membrane. *Clin Oral Implants Res.* 16(2):236–243.
- Park SH, Lee KW, Oh TJ, Misch CE, Shotwell J, Wang HL. 2008. Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 19(1):32–41.
- Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F. 1998. Implant placement in large edentulous ridges expanded by GBR using a bioresorbable collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 18(3):266–275.
- Ramel CF, Wismeijer DA, Hämmerle CH, Jung RE. 2012. A randomized, controlled clinical evaluation of a synthetic gel membrane for guided bone regeneration around dental implants: clinical and radiologic 1- and 3-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 27(2):435–441.
- Rocchietta I, Fontana F, Simion M. 2008. Clinical outcomes of vertical bone augmentation to enable dental implant placement: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 35(Suppl 8):203–215.
- Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C. 1994. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 9(1):13–29.
- Schneider D, Weber FE, Grunder U, Andreoni C, Burkhardt R, Jung RE. 2014. A randomized controlled clinical multicenter trial comparing the clinical and histological performance of a new, modified polylactide-co-glycolide acid membrane to an expanded polytetrafluoroethylene membrane in guided bone regeneration procedures. *Clin Oral Implants Res.* 25(2):150–158.
- Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. 2003. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 23(4):313–323.

- Schwarz F, Sahm N, Becker J. 2012. Impact of the outcome of guided bone regeneration in dehiscence-type defects on the long-term stability of peri-implant health: clinical observations at 4 years. *Clin Oral Implants Res.* 23(2):191–196.
- Seibert JS. 1983. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts: part I. Technique and wound healing. *Compend Contin Educ Dent.* 4(5):437–453.
- Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. 2012. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* 23(Suppl 5):1–21.
- Tawil G, El-Ghoul G, Mawla M. 2001. Clinical evaluation of a bilayered collagen membrane (Bio-Gide) supported by autografts in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(6):857–863.
- Tonetti M, Palmer R; Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology. 2012. Clinical research in implant dentistry: study design, reporting and outcome measurements: consensus report of Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 39(Suppl 12):73–80.
- Urban IA, Nagursky H, Lozada JL. 2011. Horizontal ridge augmentation with a resorbable membrane and particulated autogenous bone with or without anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 22 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 26(2):404–414.
- Van Assche N, Michels S, Naert I, Quirynen M. 2013. Randomized controlled trial to compare two bone substitutes in the treatment of bony dehiscences. *Clin Implant Dent Relat Res.* 15(4):558–568.
- Verdugo F, Simonian K, Frydman A, D'Addona A, Ponton J. 2011. Long-term block graft stability in thin periodontal biotype patients: a clinical and tomographic study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 26(2):325–332.
- Vignoletti F, Discepoli N, Muller A, de Sanctis M, Munoz F, Sanz M. 2012. Bone modelling at fresh extraction sockets: immediate implant placement versus spontaneous healing: an experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol.* 39(1):91–97.
- von Arx T, Buser D. 2006. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res.* 17(4):359–366.
- von Arx T, Kurt B. 1999. Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res.* 10(1):24–33.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. 2011. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in metaanalyses. Ottawa Hospital Research Institute [accessed on 2015 Jun 16]. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Widmark G, Ivanoff CJ. 2000. Augmentation of exposed implant threads with autogenous bone chips: prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2(4):178–183.
- Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. 1997. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 12(6):844–852.
- Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. 2001. Long-term results of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(3):355–366.

# Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis

Journal of Dental Research  
DSI-DS15  
© International & American Associations  
for Dental Research 2015  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0022034515594780  
jdr.sagepub.com

I. Sanz-Sánchez<sup>1</sup>, A. Ortiz-Vigón<sup>1</sup>, I. Sanz-Martín<sup>1</sup>, E. Figuero<sup>1,2</sup>,  
and M. Sanz<sup>1,2</sup>

## Appendix

### Search Strategy for MEDLINE

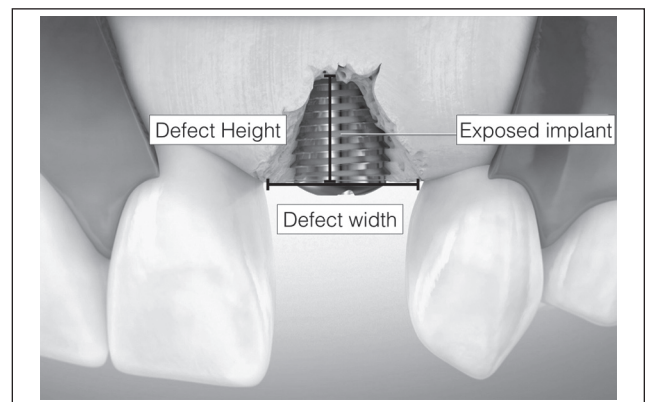
The following search terms were used.

#### Population:

(<[text words] <[MeSH terms/all subheadings]: [dental implant] OR [alveolar bone loss] OR [alveolar bone atrophy] OR "oral implant" OR "oral implants" OR "dental implantation" OR "implant dehiscence" OR "implant fenestration" OR "implant thread" OR "implant threads" OR "ridge atrophy" OR "ridge atrophies" OR "ridge deficiency" OR "ridge deficiencies" OR "horizontal ridge deficiency" OR "horizontal ridge deficiencies" OR "seibert class I" OR "alveolar ridge atrophy" OR "alveolar ridge atrophies" >>)

#### Intervention:

(<[text words] <[MeSH terms/all subheadings] [alveolar ridge augmentation] OR [bone regeneration] OR [guided tissue regeneration] OR "[bone grafting]" OR [bone substitutes] OR "bone augmentation" OR "bone augmentations" OR "lateral bone augmentation" OR "lateral ridge augmentation" "guided bone regeneration" OR "gbr" OR "barrier membrane" OR "barrier membranes" OR "resorbable membrane" OR "resorbable membranes" OR "non-resorbable membrane" OR "non-resorbable membranes" OR "bone graft substitute" OR "bone graft substitutes" OR "autogenous bone graft" OR "autogenous bone grafts" OR "particulate bone graft" OR "particulate bone grafts" OR "bone xenograft" OR "bone xenografts" OR "dbbm" OR "bone allograft" OR "bone allografts" OR "bone alloplast" OR "bone alloplasts" OR "bone block" OR "bone blocks" OR "autogenous block graft" OR "autogenous block grafts" OR "ramus block graft" OR "ramus block grafts" OR "chin block graft" OR "chin block grafts" OR "calvarial block graft" OR "calvarial block grafts" OR "iliac crest graft" OR "iliac crest grafts" OR "onlay bone graft" OR "onlay bone grafts" OR "veneer bone graft" OR "veneer bone grafts" OR "block xenograft" OR "block xenografts" OR "block alloplast" OR "block alloplasts" OR "split ridge osteotomy" OR "split ridge osteotomies" OR "ridge expansion" OR "ridge expansions" >>)



**Appendix Figure 1.** Defect height and width measurements in simultaneous approaches.

#### Population AND Intervention

*Limits:* Humans.

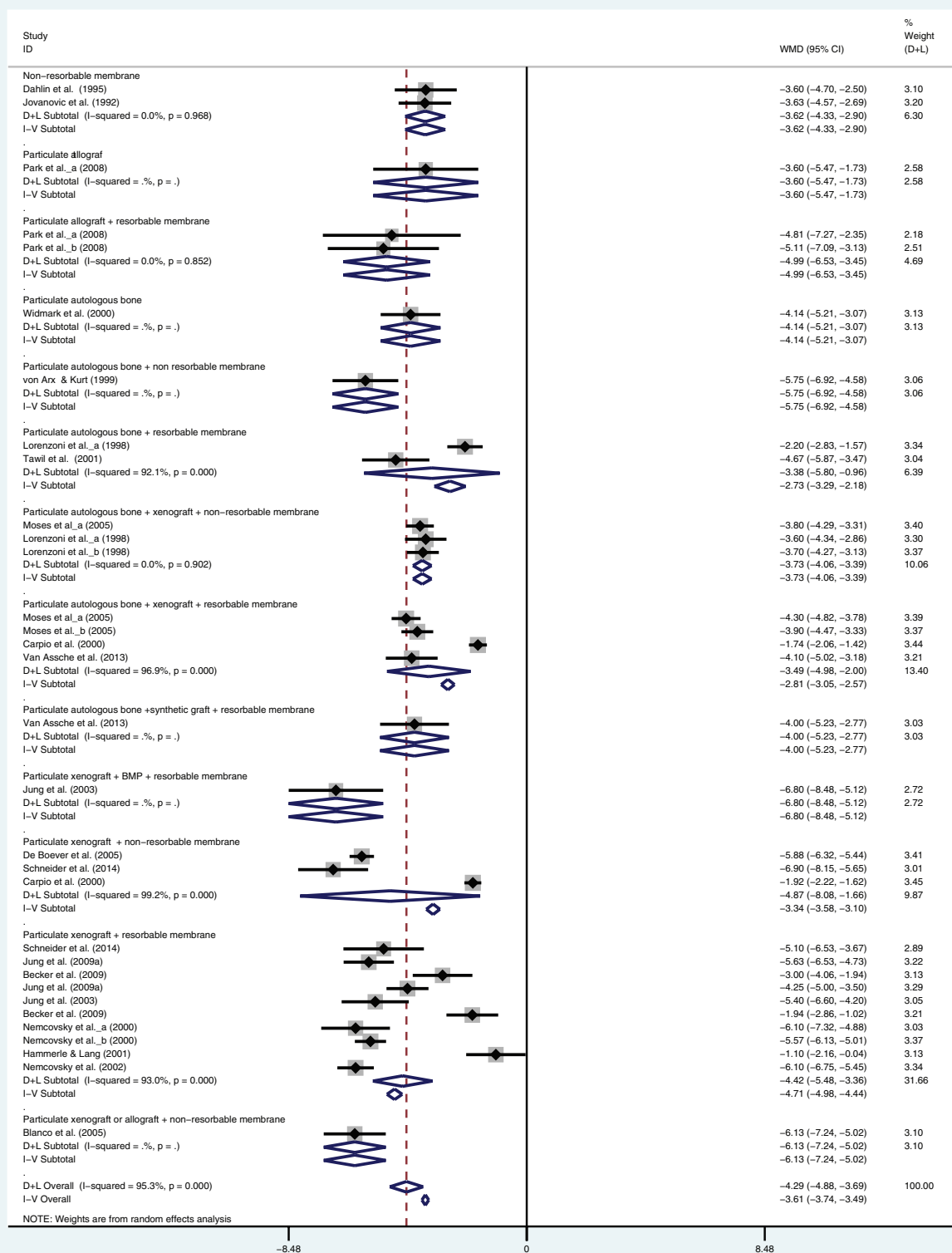
Journals subjected to hand search: *Journal of Clinical Periodontology*, *Journal of Periodontology*, *Clinical Oral Implants Research*, *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, *European Journal of Oral Implantology*, *Implant Dentistry*, *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *Journal of Dental Implantology*, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, and *Clinical Implant Dentistry and Related Research*.

<sup>1</sup>Section of Graduate Periodontology, University Complutense, Madrid, Spain

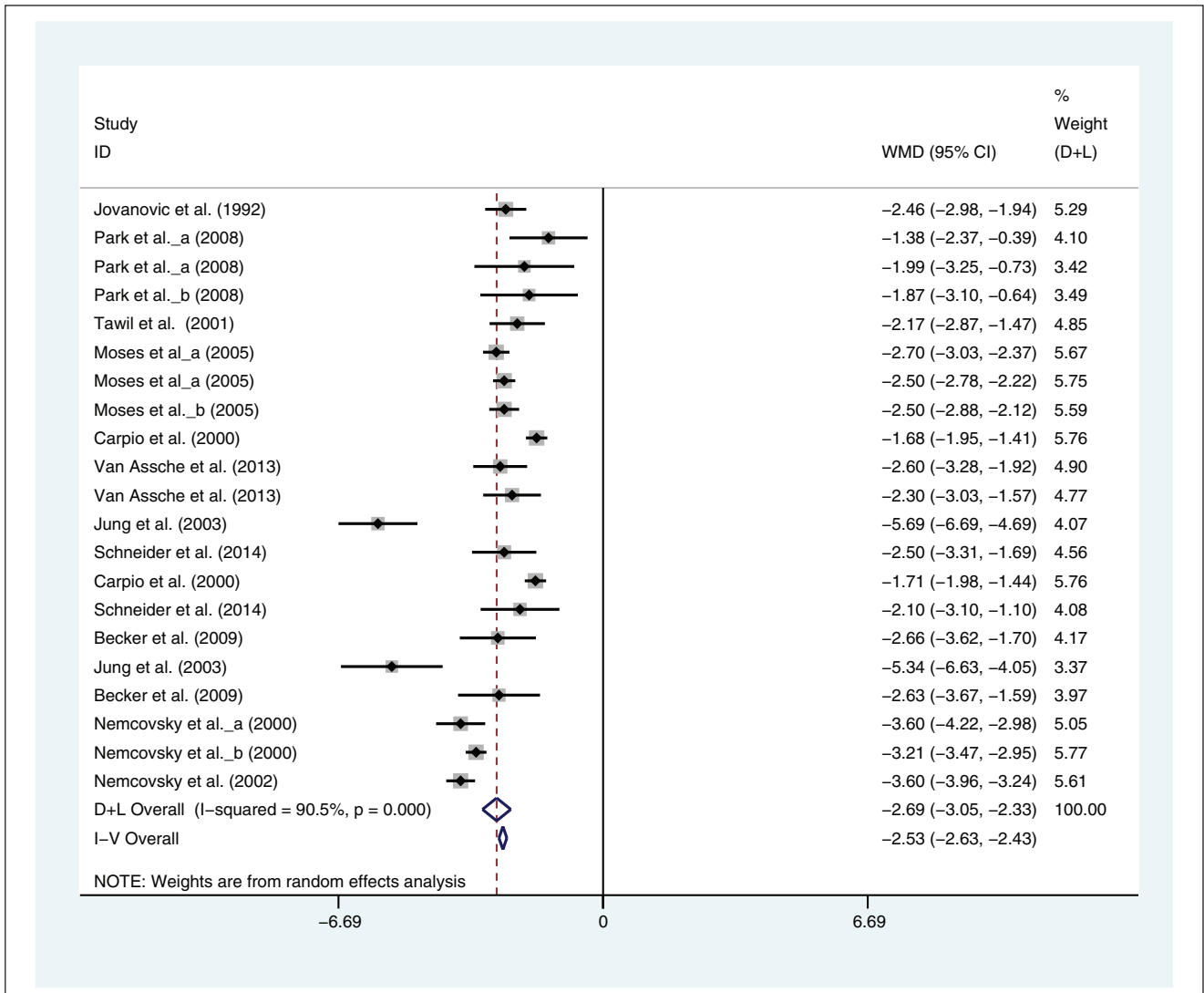
<sup>2</sup>ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

#### Corresponding Author:

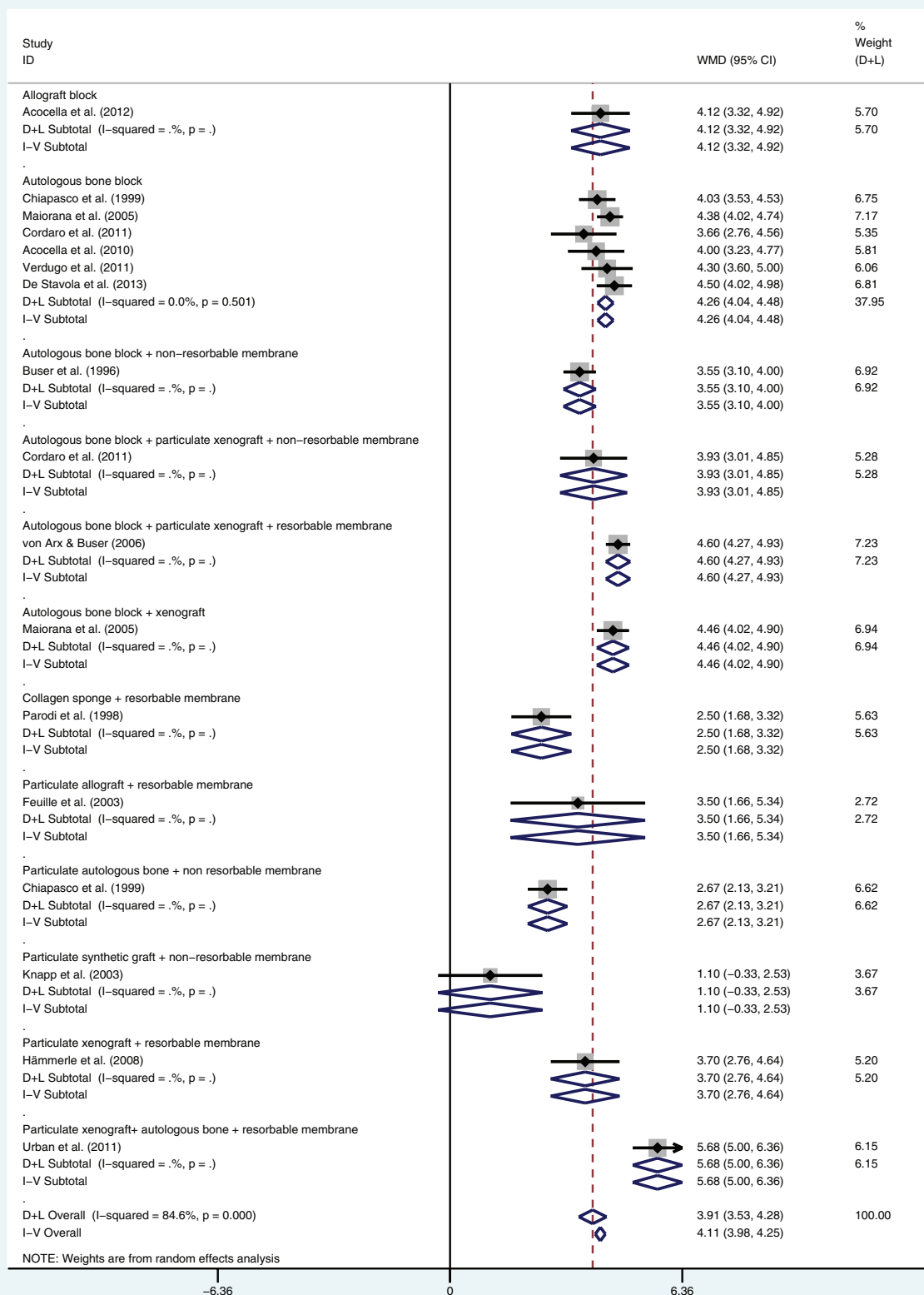
M. Sanz, Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal, 28040 Madrid, Spain.  
Email: marsan@ucm.es



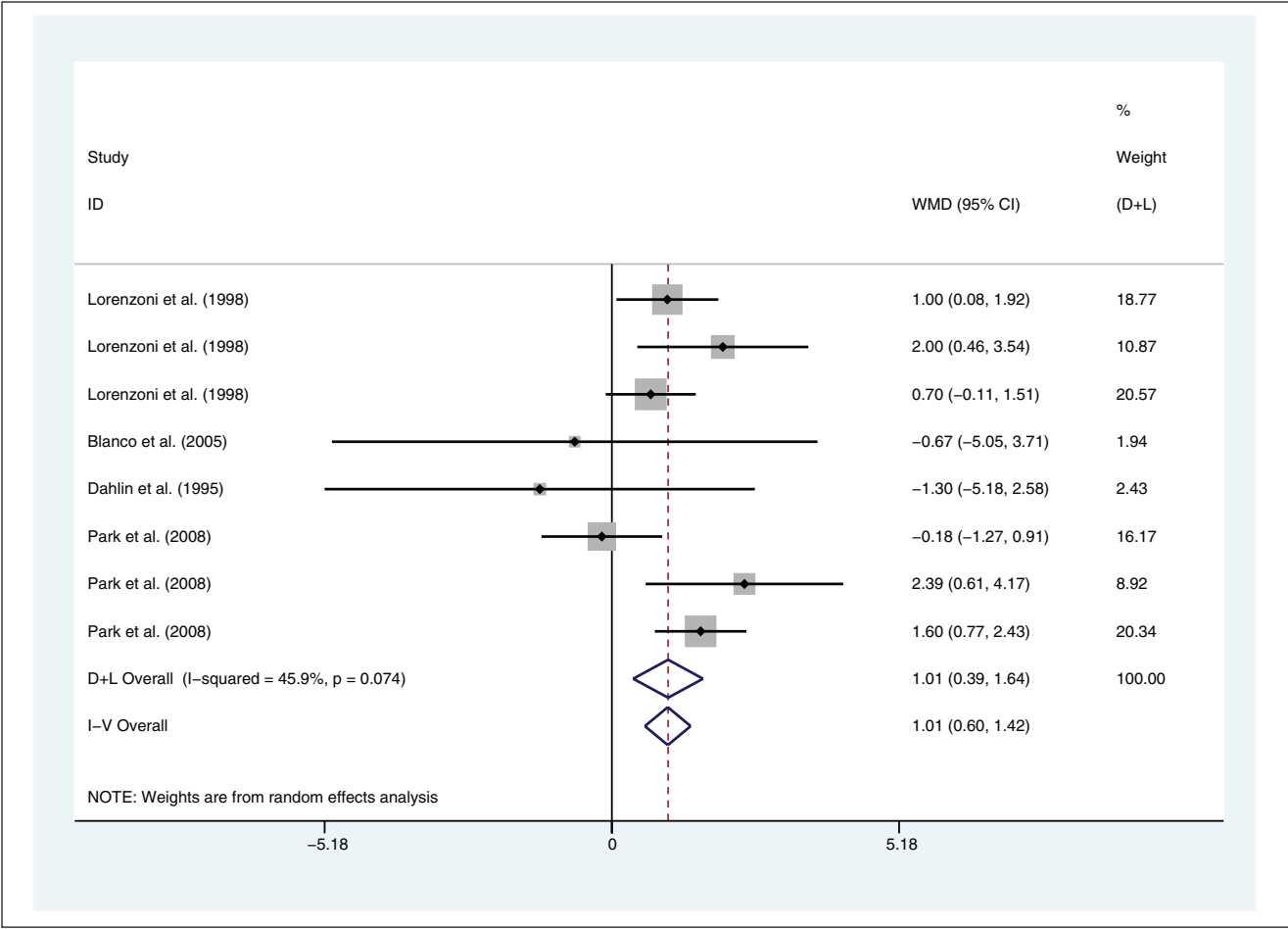
Appendix Figure 2. Forrest plots for defect height reduction by intervention (simultaneous).



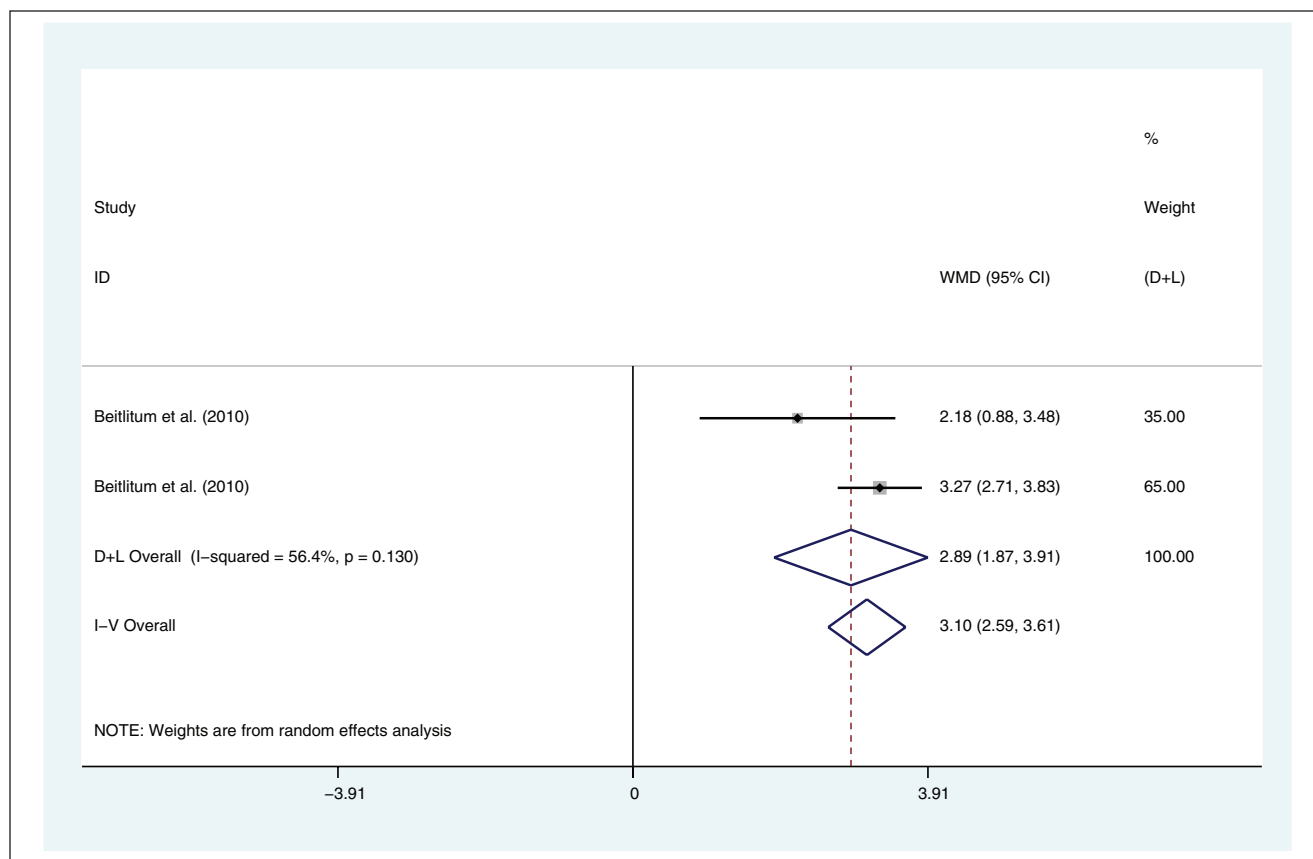
**Appendix Figure 3.** Forrest plots for defect width reduction by study (simultaneous).



Appendix Figure 4. Forrest plots for bone width gain by intervention (staged).



**Appendix Figure 5.** Forrest plots for differences in defect height reduction between the exposed and nonexposed membrane cases (simultaneous).



**Appendix Figure 6.** Forrest plots for differences in bone width gain between the exposed and nonexposed membrane cases (staged).



**Appendix Table 1.** References Excluded from Full-Text Analysis and Reason for Exclusion.

Reference	Reason for Exclusion <sup>a</sup>
Adell et al. 1990	2
Al-Khaldi et al. 2011	2
Amorfini et al. 2014	2
Annen et al. 2011	2
Astrand et al. 1996	2
Bahat et al. 2012	2
Bahat and Fontanessi 2001	2
Balaji 2002	2
Barone and Covani 2007	1
Barone et al. 2009	2
Bartee 2001	2
Becker et al. 1999	2
Beckers et al. 1998	2
Bedrossian et al. 2000	2
Block and Degen 2004	2
Block and Kaleem 2014	2
Block and Kelley 2013	2
Blus et al. 2010	2
Blus and Szmukler-Moncler 2006	2
Boronat et al. 2010	2
Brunel et al. 2001	2
Buser et al. 2009	2
Buser et al. 2013	2
Cassetta et al. 2012	2
Chavrier 1997	2
Chiapasco et al. 2013	2
Christensen et al. 2003	2
Contar et al. 2009	2
Cordaro et al. 2002	2
Corinaldesi et al. 2007	2
Corrente et al. 1997	2
Corrente et al. 2000	2
Cortes and Cortes 2010	2
De Riu et al. 2012	2
De Santis et al. 2004	2
de Wijs et al. 1993	2
Demarosi et al. 2009	2
Demetriades et al. 2011	2
Dortbudak et al. 2002	2
Ella et al. 2014	2
Elo et al. 2009	2
Engelke et al. 1997	2
Ferrigno et al. 2005	2
Franco et al. 2008	2
Franco et al. 2009	2
Freilich and Sandor 2006	2
Friberg 1995	2
Friedmann et al. 2001	2
Friedmann et al. 2002	2
Fugazzotto 1997	2
Fugazzotto et al. 1997	2
Fugazzotto 1998	2
Gaggl and Schultes. 1999	2
Gongloff et al. 1986	2
Gutta and Waite 2008	2
Hakobyan et al. 2005	2
Hämmerle and Lang 2001	2
Happe 2007	2
Hellem et al. 2003	2
Hising et al. 2001	2
Hotz et al. 1989	2
Huang et al. 2003	2
Iizuka et al. 2004	2
Jemt and Lekholm 2003	2
Jemt and Lekholm 2005	2
Juodzbals et al. 2007	2

(continued)

**Appendix Table 1.** (continued)

Reference	Reason for Exclusion <sup>a</sup>
Kahnberg et al. 1989	2
Kahnberg et al. 1992	2
Keith 2004	2
Keller et al. 1999	2
Kirkland et al. 2000	2
Le et al. 2008	2
Lenzen et al. 1999	2
Levin 2013	2
Levin et al. 2007	2
Lorenzoni et al. 1999	2
Lustmann and Lewinstein 1995	2
Lytle 1994	2
Maiorana et al. 2001	2
Maiorana and Santoro 2002	2
Majewski 2012	2
Malchiodi et al. 1998	2
Malchiodi et al. 2006	2
Malo and de Araujo Nobre 2009	2
Maloney et al. 1990	2
Mangano et al. 2014	2
Mayfield et al. 2001	2
Mazzocco et al. 2008	2
McCarthy et al. 2003	2
Meijndert et al. 2007	2
Meijndert et al. 2008	2
Misch et al. 1992	2
Miyamoto et al. 2012	1
Molly et al. 2006	1
Muller 1989	2
Nelson et al. 2006	2
Nishioka and Souza 2009	2
Nissan et al. 2008	2
Nissan, Ghelfan, et al. 2011	2
Nissan, Mardinger, Calderon, et al. 2011	2
Nissan, Mardinger, Strauss, et al. 2011	2
Novell et al. 2012	2
Orsini et al. 2011	1
Pappalardo et al. 2004	2
Peleg et al. 2004	2
Piattelli et al. 2002	2
Pieri et al. 2008	1
Pieri et al. 2013	1
Pistilli et al. 2014	2
Proussaefs and Lozada 2006	1
Raghoobar et al. 1996	1
Raghoobar et al. 2003	2
Raghoobar et al. 2006	2
Riediger et al. 1999	2
Sailer and Kolb 1994	2
Satow et al. 1997	2
Scarano et al. 2011	1
Schlee et al. 2014	2
Schlegel et al. 1998	2
Schliephake and Berding 1998	1
Schliephake, Berding, et al. 1997	2
Schliephake, Neukam, et al. 1997	1
Schwartz-Arad et al. 2005	1
Scipioni et al. 1994	2
Sethi and Kaus 2000	1
Sethi and Kaus 2001	2
Simonpieri et al. 2009	2
Sjostrom et al. 2005	2
Sjostrom et al. 2007	2
Sjostrom et al. 2013	2
Smolka, Bosshardt, et al. 2006	2
Smolka, Eggensperger, et al. 2006	2
Sohn et al. 2010	1

(continued)

**Appendix Table 1.** (continued)

Reference	Reason for Exclusion <sup>a</sup>
Spin-Neto et al. 2013	2
Stellingsma et al. 1998	2
Stellingsma et al. 2004	2
Stellingsma et al. 2005	2
Stoelinga et al. 1986	2
Strietzel et al. 2007	2
Sugar et al. 1995	2
Suh et al. 2005	2
Tang et al. 2010	2
Thor et al. 2005	2
Tolstunov and Hicce 2013	2
Torres et al. 2010	2
Tulasne et al. 1990	2
Uchida et al. 2008	2
Umstadt et al. 1999	2
Vajdovich et al. 2001	2
Van Steenberghe et al. 2003	2
Vinci et al. 2011	2
Vinzenz et al. 1998	2
Vinzenz et al. 2006	2
Virnik et al. 2009	2
Viscioni et al. 2009	2
von Arx et al. 1996	2
von Arx et al. 1998	2
Wallace and Gellin 2010	2
Wallowy and Dorow 2012	2
Widmark et al. 1998	2
Widmark et al. 2001	2
Wismeijer et al. 1998	2
Wittenberg and Small 1995	2
Zerbo et al. 2003	2
Zitzmann et al. 1999	2

<sup>a</sup>Codes: 1, not related to lateral bone augmentation procedures (see Exclusion Criteria section in main text); 2, study design (not fulfilling the inclusion criteria; see main text).

**Appendix Table 2.** Assessment of Risk of Bias According to the Cochrane Collaboration Recommendations.

References	Selection Bias		Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Selective Reporting Bias	Other Potential Risk of Bias
	Sequence Generation	Allocation Concealment					
Antoun et al. 2001	Unclear	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low
Cordaro et al. 2011	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
de Freitas et al. 2013	Low	High	High	Low	Low	Unclear	Low
Zitzmann et al. 1997	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Zitzmann et al. 2001	High	High	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Jung et al. 2013	High	High	Unclear	Adequate	High	Unclear	Low
Carpio et al. 2000	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Jung, Halg, et al. 2009	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Ramel et al. 2012	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jung et al. 2003	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Jung, Windisch, et al. 2009	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Van Assche et al. 2013	Low	Low	High	Low	Low	Unclear	Low
Schneider et al. 2014	Low	Low	High	High	Low	Low	Low
Friedmann et al. 2011	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
Park et al. 2008	Low	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Low
Becker et al. 2009	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Schwarz et al. 2012	High	High	Low	Low	Low	High	Unclear
Chiapasco et al. 1999	High	High	High	High	Low	Unclear	Low
Maiorana et al. 2005	High	High	High	Unclear	Low	Unclear	Low
Beitlitum et al. 2010	High	High	High	High	Low	Unclear	Low
Moses et al. 2005	High	High	High	High	Low	Unclear	Low
Lorenzoni et al. 1998	High	High	High	Unclear	Low	Unclear	Low

Cochrane Collaboration recommendations based on Higgins and Green (2011).

**Appendix Table 3.** Quality of Reporting Case Series: Adaptation of the Newcastle-Ottawa Scale.

References	Representativeness of the Exposed Cohort	Ascertainment of Exposure	Assessment of Outcome	Follow-up Long Enough for the Outcome of Interest	Adequacy of Follow-up
Buser et al. 1996				*	*
Buser et al. 2002					
Hämmerle et al. 2008					
Parodi et al. 1998					
Knapp et al. 2003					
von Arx and Buser 2006	*			*	*
Urban et al. 2011				*	*
Acocella et al. 2010				*	*
Acocella et al. 2012				*	*
Verdugo et al. 2011	*			*	*
De Stavola and Tunkel 2013		*			*
Feuille et al. 2003		*			
Blanco et al. 2005		*		*	*
De Boever and De Boever 2005		*		*	*
Dahlin et al. 1995					
Jovanovic et al. 1992		*		*	*
von Arx and Kurt 1999	*	*		*	*
Nemcovsky et al. 2000	*	*		*	*
Hämmerle and Lang 2001	*			*	
Tawil et al. 2001					
Nemcovsky et al. 2002	*	*		*	*
Widmark and Ivanoff 2000					
Kolerman et al. 2014	*			*	
Chiapasco et al. 2006	*			*	

**Appendix Table 4.** Meta-analysis for Defect Width Reduction in Simultaneous Procedures: Baseline vs. Final (mm).

Group: Subgroup	n	Weighted Mean Difference				Heterogeneity	
		IV	DL	95% CI	P Value	I <sup>2</sup>	P Value
All	21		-2.690	-3.047 -2.332	<0.001	90.5	<0.001
Study design							
Randomized controlled trial	13		-2.585	-3.117 -2.053	<0.001	87.8	<0.001
Controlled clinical trial	3	-2.563		-2.750 -2.376	<0.001	0.0	0.623
Case series	5		-3.048	-3.523 -2.572	<0.001	82.1	<0.001
Intervention							
Nonbioabsorbable membrane <sup>a</sup>	1	-2.460		-2.979 -1.941	<0.001	—	—
Particulate allograft <sup>b</sup>	1	-1.380		-2.368 -0.392	0.006	—	—
Particulate allograft + bioabsorbable membrane <sup>c</sup>	2	-1.929		-2.810 -1.047	<0.001	0.0	0.894
Particulate autologous bone + bioabsorbable membrane <sup>d</sup>	1	-2.170		-2.869 -1.471	<0.001	—	—
Particulate autologous bone + xenograft + nonbioabsorbable membrane <sup>e</sup>	1	-2.700		-3.034 -2.366	<0.001	—	—
Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane <sup>f</sup>	3	-2.292		-2.783 -1.801	<0.001	86.5	<0.001
Particulate autologous bone +synthetic graft + bioabsorbable membrane <sup>g</sup>	1	-2.300		-3.030 -1.570	<0.001	—	—
Particulate xenograft + bone morphogenic protein + bioabsorbable membrane <sup>h</sup>	1	-5.690		-6.688 -4.692	<0.001	—	—
Particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane <sup>i</sup>	2	-2.008		-2.759 -1.258	<0.001	69.4	0.071
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane <sup>j</sup>	7	-3.280		-3.738 -2.823	<0.001	73.3	0.001

CI, confidence interval; DL, Dersimonian and Laird test; IV, inverse of variance.

<sup>a</sup>Jovanovic et al. (1992).

<sup>b</sup>Park et al. (2008a).

<sup>c</sup>Park et al. (2008a), Park et al. (2008b).

<sup>d</sup>Tawil et al. (2001).

<sup>e</sup>Moses et al. (2005a).

<sup>f</sup>Carpio et al. (2000), Moses et al. (2005b), Van Assche et al. (2013).

<sup>g</sup>Van Assche et al. (2013).

<sup>h</sup>Jung et al. (2003).

<sup>i</sup>Carpio et al. (2000), Schneider et al. (2014).

<sup>j</sup>Nemcovsky et al. (2000a), Nemcovsky et al. (2000b), Nemcovsky et al. (2002), Jung et al. (2003), Becker et al. (2009), Schneider et al. (2014).

**Appendix Table 5.** Meta-analysis for Differences in Defect Width Reduction for Comparative Studies in Simultaneous Procedures: Test vs Control (mm).

Control	Test	n	Weighted Mean Difference				Heterogeneity	
			IV	95% CI		P Value	I <sup>2</sup>	P Value
Particulate autologous bone + xenograft + nonbioabsorbable membrane <sup>a</sup>	Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane <sup>b</sup>	2	−0.200	−0.439	0.039	0.101	0.0	1.000
Particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane <sup>c</sup>	Particulate xenograft + bioabsorbable membrane <sup>c</sup>	1	−0.400	−1.563	0.763	0.500	—	—
Particulate xenograft + nonbioabsorbable membrane <sup>d</sup>	Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane <sup>d</sup>	1	−0.030	−0.319	−0.319	0.839	—	—
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane <sup>e</sup>	Particulate xenograft + bioabsorbable membrane <sup>f</sup>	2	0.000	−0.926	0.926	1.000	0.0	1.000
Particulate xenograft + bioabsorbable membrane <sup>g</sup>	Particulate xenograft + BMP + bioabsorbable membrane <sup>g</sup>	1	0.350	−1.039	1.739	0.622	—	—
Particulate autologous bone + xenograft + bioabsorbable membrane <sup>h</sup>	Particulate autologous bone + synthetic graft + bioabsorbable membrane <sup>h</sup>	1	−0.300	−1.091	0.491	0.457	—	—
Particulate synthetic graft + bioabsorbable membrane <sup>i</sup>	Particulate synthetic graft + bioabsorbable cross-linked membrane <sup>i</sup>	1	1.000	0.581	1.419	<0.001	—	—
Particulate allograft <sup>j</sup>	Particulate allograft + bioabsorbable membran <sup>k</sup>	2	−0.222	−1.119	0.676	0.628	0.0	0.898

CI, confidence interval; IV, inverse of variance.

<sup>a</sup>Moses et al. (2005a).

<sup>b</sup>Moses et al. (2005b).

<sup>c</sup>Schneider et al. (2014).

<sup>d</sup>Carpio et al. (2000).

<sup>e</sup>Jung, Halg, et al. (2009).

<sup>f</sup>Becker et al. (2009).

<sup>g</sup>Jung et al. (2003).

<sup>h</sup>Van Assche et al. (2013).

<sup>i</sup>Friedmann et al. (2011).

<sup>j</sup>Park et al. (2008a).

<sup>k</sup>Park et al. (2008b).

## References: Excluded Studies

- Adell R, Lekholm U, Grondahl K, Branemark PI, Lindstrom J, Jacobsson M. 1990. Reconstruction of severely resorbed edentulous maxillae using osseointegrated fixtures in immediate autogenous bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 5(3):233–246.
- Al-Khalidi N, Sleeman D, Allen F. 2011. Stability of dental implants in grafted bone in the anterior maxilla: longitudinal study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 49(4):319–323.
- Amorfini L, Migliorati M, Signori A, Silvestrini-Biavati A, Benedicenti S. 2014. Block allograft technique versus standard guided bone regeneration: a randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 16(5):655–667.
- Annen BM, Ramel CF, Hämmerle CH, Jung RE. 2011. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of peri-implant dehiscence defects: a randomised controlled double-blinded clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 4(2):87–100.
- Astrand P, Nord PG, Branemark PI. 1996. Titanium implants and onlay bone graft to the atrophic edentulous maxilla: a 3-year longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 25(1):25–29.
- Bahat O, Fontanessi RV. 2001. Implant placement in three-dimensional grafts in the anterior jaw. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 21(4):357–365.
- Bahat O, Sullivan RM, Smidt A. 2012. Placement of Branemark Mk IV implants in compromised and grafted bone: radiographic outcome of 61 sites in 27 patients with 3- to 7-year follow-ups. *Quintessence Int*. 43(4):293–303.
- Balaji SM. 2002. Management of deficient anterior maxillary alveolus with mandibular parasymphysal bone graft for implants. *Implant Dent*. 11(4):363–369.
- Barone A, Covani U. 2007. Maxillary alveolar ridge reconstruction with non-vascularized autogenous block bone: clinical results. *J Oral Maxillofac Surg*. 65(10):2039–2046.
- Barone A, Varanini P, Orlando B, Tonelli P, Covani U. 2009. Deep-frozen allogeneic onlay bone grafts for reconstruction of atrophic maxillary alveolar ridges: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*. 67(6):1300–1306.
- Bartee BK. 2001. Ridge augmentation with dense hydroxylapatite/resorbable suture matrix. *Gen Dent*. 49(3):312–315.
- Becker W, Dahlin C, Lekholm U, Bergstrom C, van Steenberghe D, Higuchi K, Becker BE. 1999. Five-year evaluation of implants placed at extraction and with dehiscences and fenestration defects augmented with ePTFE membranes: results from a prospective multicenter study. *Clin Impl Dent Rel Res*. 1(1):27–32.
- Beckers A, Schenck C, Klesper B, Koebeke J. 1998. Comparative densitometric study of iliac crest and scapula bone in relation to osseous integrated dental implants in microvascular mandibular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*. 26(2):75–83.
- Bedrossian E, Tawfilis A, Alijanian A. 2000. Veneer grafting: a technique for augmentation of the resorbed alveolus prior to implant placement. A clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 15(6):853–858.
- Block MS, Degen M. 2004. Horizontal ridge augmentation using human mineralized particulate bone: preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg*. 62(9 Suppl 2):67–72.
- Block MS, Kaleem A. 2014. Use of sintered xenograft over allograft for ridge augmentation: technique note. *J Oral Maxillofac Surg*. 72(3):496–502.
- Block MS, Kelley B. 2013. Horizontal posterior ridge augmentation: the use of a collagen membrane over a bovine particulate graft: technique note. *J Oral Maxillofac Surg*. 71(9):1513–1519.
- Blus C, Szmukler-Moncler S. 2006. Split-crest and immediate implant placement with ultra-sonic bone surgery: a 3-year life-table analysis with 230 treated sites. *Clin Oral Implants Res*. 17(6):700–707.
- Blus C, Szmukler-Moncler S, Vozza I, Rispoli L, Polastri C. 2010. Split-crest and immediate implant placement with ultrasonic bone surgery (piezosurgery): 3-year follow-up of 180 treated implant sites. *Quintessence Int*. 41(6):463–469.
- Boronat A, Carrillo C, Penarrocha M, Penarrocha M. 2010. Dental implants placed simultaneously with bone grafts in horizontal defects: a clinical retrospective study with 37 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 25(1):189–196.

- Brunel G, Brocard D, Duffort JF, Jacquet E, Justumus P, Simonet T, Benque E. 2001. Bioabsorbable materials for guided bone regeneration prior to implant placement and 7-year follow-up: report of 14 cases. *J Periodontol*. 72(2):257–264.
- Buser D, Chappuis V, Bornstein MM, Wittneben JG, Frei M, Belser UC. 2013. Long-term stability of contour augmentation with early implant placement following single tooth extraction in the esthetic zone: a prospective, cross-sectional study in 41 patients with a 5- to 9-year follow-up. *J Periodontol*. 84(11):1517–1527.
- Buser D, Halbritter S, Hart C, Bornstein MM, Grutter L, Chappuis V, Belser UC. 2009. Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: 12-month results of a prospective study with 20 consecutive patients. *J Periodontol*. 80(1):152–162.
- Cassetta M, Ricci L, Iezzi G, Dell'Aquila D, Piattelli A, Perrotti V. 2012. Resonance frequency analysis of implants inserted with a simultaneous grafting procedure: a 5-year follow-up study in man. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 32(5):581–589.
- Chavrier C. 1997. [Bone grafts from the chin in the treatment of thin alveolar crests]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 98 Suppl 1:8–9.
- Chiapasco M, Giammattei M, Carmagnola D, Autelitano L, Rabbiosi D, Dellavia C. 2013. Iliac crest fresh-frozen allografts and autografts in maxillary and mandibular reconstruction: a histologic and histomorphometric evaluation. *Minerva Stomatol*. 62(1–2):3–16.
- Christensen DK, Karoussis IK, Joss A, Hämmerle CH, Lang NP. 2003. Simultaneous or staged installation with guided bone augmentation of transmucosal titanium implants: a 3-year prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res*. 14(6):680–686.
- Contar CM, Sarot JR, Bordini J, Jr., Galvao GH, Nicolau GV, Machado MA. 2009. Maxillary ridge augmentation with fresh-frozen bone allografts. *J Oral Maxillofac Surg*. 67(6):1280–1285.
- Cordaro L, Amade DS, Cordaro M. 2002. Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 13(1):103–111.
- Corinaldesi G, Pieri F, Marchetti C, Fini M, Aldini NN, Giordano R. 2007. Histologic and histomorphometric evaluation of alveolar ridge augmentation using bone grafts and titanium micromesh in humans. *J Periodontol*. 78(8):1477–1484.
- Corrente G, Abundo R, Cardaropoli D, Cardaropoli G, Martuscelli G. 2000. Long-term evaluation of osseointegrated implants in regenerated and non-regenerated bone. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 20(4):390–397.
- Corrente G, Abundo R, Cardaropoli G, Martuscelli G, Trisi P. 1997. Supracrestal bone regeneration around dental implants using a calcium carbonate and a fibrin-fibronectin sealing system: clinical and histologic evidence. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 17(2):170–181.
- Cortes AR, Cortes DN. 2010. Nontraumatic bone expansion for immediate dental implant placement: an analysis of 21 cases. *Implant Dent*. 19(2):92–97.
- De Riu G, Meloni MS, Pisano M, Baj A, Tullio A. 2012. Mandibular coronoid process grafting for alveolar ridge defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 114(4):430–436.
- De Santis G, Nocini PF, Chiarini L, Bedogni A. 2004. Functional rehabilitation of the atrophic mandible and maxilla with fibula flaps and implant-supported prosthesis. *Plast Reconstr Surg*. 113(1):88–98.
- de Wijs FL, de Putter C, de Lange GL, de Groot K. 1993. Local residual ridge augmentation with solid hydroxyapatite blocks: part II. Correction of local resorption defects in 50 patients. *J Prosthet Dent*. 69(5):514–519.
- Demarosi F, Leghissa GC, Sardella A, Lodi G, Carrassi A. 2009. Localised maxillary ridge expansion with simultaneous implant placement: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 47(7):535–540.
- Demetriades N, Park JJ, Laskarides C. 2011. Alternative bone expansion technique for implant placement in atrophic edentulous maxilla and mandible. *J Oral Implantol*. 37(4):463–471.
- Dortbudak O, Haas R, Bernhart T, Mailath-Pokorny G. 2002. Inlay autograft of intra-membranous bone for lateral alveolar ridge augmentation: a new surgical technique. *J Oral Rehabil*. 29(9):835–841.
- Ella B, Laurentjoye M, Sedarat C, Coutant JC, Masson E, Rouas A. 2014. Mandibular ridge expansion using a horizontal bone-splitting technique and synthetic bone substitute: an alternative to bone block grafting? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 29(1):135–140.
- Elo JA, Herford AS, Boyne PJ. 2009. Implant success in distracted bone versus autogenous bone-grafted sites. *J Oral Implantol*. 35(4):181–184.
- Engelke WG, Diederichs CG, Jacobs HG, Deckwer I. 1997. Alveolar reconstruction with splitting osteotomy and microfixation of implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 12(3):310–318.
- Ferrigno N, Laureti M, Fanali S. 2005. Inferior alveolar nerve transposition in conjunction with implant placement. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 20(4):610–620.
- Franco M, Tropina E, De Santis B, Viscioni A, Rigo L, Guidi R, Carinci F. 2008. A 2-year follow-up study on standard length implants inserted into alveolar bone sites augmented with homografts. *Stomatologija*. 10(4):127–132.
- Franco M, Viscioni A, Rigo L, Guidi R, Brunelli G, Carinci F. 2009. Iliac crest fresh frozen homografts used in pre-prosthetic surgery: a retrospective study. *Cell Tissue Bank*. 10(3):227–233.
- Freilich MM, Sandor GK. 2006. Ambulatory in-office anterior iliac crest bone harvesting. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 101(3):291–298.
- Friberg B. 1995. Bone augmentation at single-tooth implants using mandibular grafts: a one-stage surgical procedure. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 15(5):436–445.
- Friedmann A, Strietzel FP, Maretzki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. 2001. Observations on a new collagen barrier membrane in 16 consecutively treated patients: clinical and histological findings. *J Periodontol*. 72(11):1616–1623.
- Friedmann A, Strietzel FP, Maretzki B, Pitaru S, Bernimoulin JP. 2002. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res*. 13(6):587–594.
- Fugazzotto PA. 1997. Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 6 to 51 months: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 12(1):17–24.
- Fugazzotto PA. 1998. Report of 302 consecutive ridge augmentation procedures: technical considerations and clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 13(3):358–368.
- Fugazzotto PA, Shanaman R, Manos T, Shectman R. 1997. Guided bone regeneration around titanium implants: report of the treatment of 1,503 sites with clinical reentries. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 17(3):292, 293–299.
- Gaggl A, Schultes G. 1999. Titanium foil-guided tissue regeneration in the treatment of periimplant bone defects. *Implant Dent*. 8(4):368–375.
- Gongloff RK, Cole M, Whitlow W, Boyne PJ. 1986. Titanium mesh and particulate cancellous bone and marrow grafts to augment the maxillary alveolar ridge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 15(3):263–268.
- Gutta R, Waite PD. 2008. Cranial bone grafting and simultaneous implants: a submental technique to reconstruct the atrophic mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 46(6):477–479.
- Hakobyan S, Boyajyan A, Sim RB. 2005. Classical pathway complement activity in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 374(1):35–37.
- Hämmerle CH, Lang NP. 2001. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res*. 12(1):9–18.
- Happe A. 2007. Use of a piezoelectric surgical device to harvest bone grafts from the mandibular ramus: report of 40 cases. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 27(3):241–249.
- Hellem S, Astrand P, Stenstrom B, Engquist B, Bengtsson M, Dahlgren S. 2003. Implant treatment in combination with lateral augmentation of the alveolar process: a 3-year prospective study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 5(4):233–240.
- Hising P, Bolin A, Branting C. 2001. Reconstruction of severely resorbed alveolar ridge crests with dental implants using a bovine bone mineral for augmentation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 16(1):90–97.
- Hotz G, Eitel B, Kristen K. 1989. [Alveolar bone reconstruction with hydroxyapatite in aged humans]. *ZWR*. 98(3):234–239.
- Huang Y, Ou Y, Song G. 2003. [Clinical application of maxillary endosseous implant with edentulous ridge expansion technique]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 21(5):374–376, 388.
- Iizuka T, Smolka W, Hallermann W, Mericske-Stern R. 2004. Extensive augmentation of the alveolar ridge using autogenous calvarial split bone grafts for dental rehabilitation. *Clin Oral Implants Res*. 15(5):607–615.
- Jemt T, Lekholm U. 2003. Measurements of buccal tissue volumes at single-implant restorations after local bone grafting in maxillas: a 3-year clinical prospective study case series. *Clin Implant Dent Relat Res*. 5(2):63–70.
- Jemt T, Lekholm U. 2005. Single implants and buccal bone grafts in the anterior maxilla: measurements of buccal crestal contours in a 6-year prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 7(3):127–135.
- Juodzbals G, Raustia AM, Kubilius R. 2007. A 5-year follow-up study on one-stage implants inserted concomitantly with localized alveolar ridge augmentation. *J Oral Rehabil*. 34(10):781–789.
- Kahnberg KE, Nystrom E, Bartholdsson L. 1989. Combined use of bone grafts and Branemark fixtures in the treatment of severely resorbed maxillae. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 4(4):297–304.
- Kahnberg KE, Nystrom E, Bartholdsson L. 1992. Combined use of bone graft and Biotes fixtures in the treatment of the severely resorbed upper jaws. *Oral Health*. 82(3):37–39, 41–42.



- Keith JD Jr. 2004. Localized ridge augmentation with a block allograft followed by secondary implant placement: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 24(1):11–17.
- Keller EE, Tolman DE, Eckert S. 1999. Surgical-prosthetic reconstruction of advanced maxillary bone compromise with autogenous onlay block bone grafts and osseointegrated endosseous implants: a 12-year study of 32 consecutive patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 14(2):197–209.
- Kirkland G, Greenwell H, Drisko C, Wittwer JW, Yancey J, Rebitski G. 2000. Hard tissue ridge augmentation using a resorbable membrane and a particulate graft without complete flap closure. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 20(4):382–389.
- Le B, Burstein J, Sedghizadeh PP. 2008. Cortical tenting grafting technique in the severely atrophic alveolar ridge for implant site preparation. *Implant Dent.* 17(1):40–50.
- Lenzen C, Meiss A, Bull HG. 1999. [Augmentation of the extremely atrophied maxilla and mandible by autologous calvarial bone transplantation]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 3 Suppl 1:S40–S42.
- Levin BP. 2013. Alveolar ridge augmentation: combining bioresorbable scaffolds with osteoinductive bone grafts in atrophic sites. A follow-up to an evolving technique. *Compend Contin Educ Dent.* 34(3):178–186.
- Levin L, Nitzan D, Schwartz-Arad D. 2007. Success of dental implants placed in intraoral block bone grafts. *J Periodontol.* 78(1):18–21.
- Lorenzoni M, Perl C, Polansky R, Wegscheider W. 1999. Guided bone regeneration with barrier membranes: a clinical and radiographic follow-up study after 24 months. *Clin Oral Implants Res.* 10(1):16–23.
- Lustmann J, Lewinstein I. 1995. Interpositional bone grafting technique to widen narrow maxillary ridge. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 10(5):568–577.
- Lytle JL. 1994. Freeze-dried demineralized bone in dental implant reconstruction. *J Calif Dent Assoc.* 22(5):47–51.
- Maiorana C, Santoro F. 2002. Maxillary and mandibular bone reconstruction with hip grafts and implants using Frialit-2 implants. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 22(3):221–229.
- Maiorana C, Santoro F, Rabagliati M, Salina S. 2001. Evaluation of the use of iliac cancellous bone and anorganic bovine bone in the reconstruction of the atrophic maxilla with titanium mesh: a clinical and histologic investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(3):427–432.
- Majewski P. 2012. Autogenous bone grafts in the esthetic zone: optimizing the procedure using piezosurgery. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 32(6):e210–e217.
- Malchiodi L, Quaranta A, D'Addona A, Scarano A, Quaranta M. 2006. Jaw reconstruction with grafted autologous bone: early insertion of osseointegrated implants and early prosthetic loading. *J Oral Maxillofac Surg.* 64(8):1190–1198.
- Malchiodi L, Scarano A, Quaranta M, Piattelli A. 1998. Rigid fixation by means of titanium mesh in edentulous ridge expansion for horizontal ridge augmentation in the maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 13(5):701–705.
- Malo P, de Araujo Nobre M. 2009. A new approach for maxilla reconstruction. *Eur J Oral Implantol.* 2(2):101–114.
- Maloney PL, Welch TB, Doku HC. 1990. Augmentation of the atrophic edentulous maxilla with hydroxylapatite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 69(5):533–538.
- Mangano F, Macchi A, Shibli JA, Luongo G, Iezzi G, Piattelli A, Caprioglio A, Mangano C. 2014. Maxillary ridge augmentation with custom-made CAD/CAM scaffolds. A 1-year prospective study on 10 patients. *J Oral Implantol.* 40(5):561–569.
- Mayfield LJ, Skoglund A, Hising P, Lang NP, Attstrom R. 2001. Evaluation following functional loading of titanium fixtures placed in ridges augmented by deproteinized bone mineral: a human case study. *Clin Oral Implants Res.* 12(5):508–514.
- Mazzocco C, Buda S, De Paoli S. 2008. The tunnel technique: a different approach to block grafting procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 28(1):45–53.
- McCarthy C, Patel RR, Wragg PF, Brook IM. 2003. Dental implants and onlay bone grafts in the anterior maxilla: analysis of clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 18(2):238–241.
- Meijndert L, Meijer HJ, Stellingsma K, Stegenga B, Raghoobar GM. 2007. Evaluation of aesthetics of implant-supported single-tooth replacements using different bone augmentation procedures: a prospective randomized clinical study. *Clin Oral Implants Res.* 18(6):715–719.
- Meijndert L, Raghoobar GM, Meijer HJ, Vissink A. 2008. Clinical and radiographic characteristics of single-tooth replacements preceded by local ridge augmentation: a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 19(12):1295–1303.
- Misch CM, Misch CE, Resnik RR, Ismail YH. 1992. Reconstruction of maxillary alveolar defects with mandibular symphysis grafts for dental implants: a preliminary procedural report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 7(3):360–366.
- Miyamoto I, Funaki K, Yamauchi K, Kodama T, Takahashi T. 2012. Alveolar ridge reconstruction with titanium mesh and autogenous particulate bone graft: computed tomography-based evaluations of augmented bone quality and quantity. *Clin Implant Dent Relat Res.* 14(2):304–311.
- Molly L, Quirynen M, Michiels K, van Steenberghe D. 2006. Comparison between jaw bone augmentation by means of a stiff occlusive titanium membrane or an autologous hip graft: a retrospective clinical assessment. *Clin Oral Implants Res.* 17(5):481–487.
- Muller N. 1989. [Augmentation of alveolar process with hydroxylapatite: clinical orthodontic experience]. *Dtsch Zahnärztl Z.* 44(8):596–599.
- Nelson K, Ozyuvaci H, Bilgic B, Klein M, Hildebrand D. 2006. Histomorphometric evaluation and clinical assessment of endosseous implants in iliac bone grafts with shortened healing periods. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 21(3):392–398.
- Nishioka RS, Souza FA. 2009. Bone spreading and standardized dilation of horizontally resorbed bone: technical considerations. *Implant Dent.* 18(2):119–125.
- Nissan J, Ghelfan O, Mardinger O, Calderon S, Chaushu G. 2011. Efficacy of cancellous block allograft augmentation prior to implant placement in the posterior atrophic mandible. *Clin Implant Dent Relat Res.* 13(4):279–285.
- Nissan J, Mardinger O, Calderon S, Romanos GE, Chaushu G. 2011. Cancellous bone block allografts for the augmentation of the anterior atrophic maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res.* 13(2):104–111.
- Nissan J, Mardinger O, Strauss M, Peleg M, Sacco R, Chaushu G. 2011. Implant-supported restoration of congenitally missing teeth using cancellous bone block-allografts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 111(3):286–291.
- Nissan J, Romanos GE, Mardinger O, Chaushu G. 2008. Immediate nonfunctional loading of single-tooth implants in the anterior maxilla following augmentation with freeze-dried cancellous block allograft: a case series. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 23(4):709–716.
- Novell J, Novell-Costa F, Ivorra C, Farinas O, Munilla A, Martinez C. 2012. Five-year results of implants inserted into freeze-dried block allografts. *Implant Dent.* 21(2):129–135.
- Orsini G, Stacchi C, Visintini E, Di Iorio D, Putignano A, Breschi L, Di Lenarda R. 2011. Clinical and histologic evaluation of fresh frozen human bone grafts for horizontal reconstruction of maxillary alveolar ridges. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 31(5):535–544.
- Pappalardo S, Baglio OA, Frasca M, Grassi FR. 2004. [Alveolar ridge augmentation by means of onlay grafts harvested from mandibular symphysis]. *Minerva Stomatol.* 53(4):143–150.
- Peleg M, Garg AK, Misch CM, Mazor Z. 2004. Maxillary sinus and ridge augmentations using a surface-derived autogenous bone graft. *J Oral Maxillofac Surg.* 62(12):1535–1544.
- Piattelli A, Degidi M, Di Stefano DA, Rubini C, Fioroni M, Strocchi R. 2002. Microvessel density in alveolar ridge regeneration with autologous and alloplastic bone. *Implant Dent.* 11(4):370–375.
- Pieri F, Corinaldi G, Fini M, Aldini NN, Giardino R, Marchetti C. 2008. Alveolar ridge augmentation with titanium mesh and a combination of autogenous bone and anorganic bovine bone: a 2-year prospective study. *J Periodontol.* 79(11):2093–2103.
- Pierini M, Di Bella C, Dozza B, Frisoni T, Martella E, Bellotti C, Remondini D, Lucarelli E, Giannini S, Donati D. 2013. The posterior iliac crest outperforms the anterior iliac crest when obtaining mesenchymal stem cells from bone marrow. *J Bone Joint Surg Am.* 95(12):1101–1107.
- Pistilli R, Felice P, Piattelli M, Nisii A, Barausse C, Esposito M. 2014. Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 7(2):153–171.
- Proussaefs P, Lozada J. 2006. Use of titanium mesh for staged localized alveolar ridge augmentation: clinical and histologic-histomorphometric evaluation. *J Oral Implantol.* 32(5):237–247.
- Raghoobar GM, Batenburg RH, Vissink A, Reintsema H. 1996. Augmentation of localized defects of the anterior maxillary ridge with autogenous bone before insertion of implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 54(10):1180–1185.
- Raghoobar GM, Liem RS, Bos RR, van der Wal JE, Vissink A. 2006. Resorbable screws for fixation of autologous bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* 17(3):288–293.
- Raghoobar GM, Schoen P, Meijer HJ, Stellingsma K, Vissink A. 2003. Early loading of endosseous implants in the augmented maxilla: a 1-year prospective study. *Clin Oral Implants Res.* 14(6):697–702.
- Riediger D, Feifel H, Janicke S, Schwenzer N. 1999. [Microsurgical anastomosis of the bone transplant as implant site in the maxilla]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 3 Suppl 1:S84–S86.
- Sailer HF, Kolb E. 1994. Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in crano-maxillo-facial surgery: BMP in compromised surgical

- reconstructions using titanium implants. *J Craniomaxillofac Surg.* 22(1):2–11.
- Satow S, Slagter AP, Stoelinga PJ, Habets LL. 1997. Interposed bone grafts to accommodate endosteal implants for retaining mandibular overdentures: a 1-7 year follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 26(5):358–364.
- Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. 2011. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res.* 13(1):13–18.
- Schlee M, Dehner JF, Baukloh K, Happe A, Seitz O, Sader R. 2014. Esthetic outcome of implant-based reconstructions in augmented bone: comparison of autologous and allogeneic bone block grafting with the pink esthetic score (PES). *Head Face Med.* 10:21.
- Schlegel AK, Donath K, Weida S. 1998. Histological findings in guided bone regeneration (GBR) around titanium dental implants with autogenous bone chips using a new resorbable membrane. *J Long Term Eff Med Implants.* 8(3–4):211–224.
- Schliephake H, Berding G. 1998. Evaluation of bone healing in patients with bone grafts and endosseous implants using single photon emission tomography (SPECT). *Clin Oral Implants Res.* 9(1):34–42.
- Schliephake H, Berding G, Neukam FW, Bothe KJ, Gratz KF, Hundeshagen H. 1997. Use of sequential bone scintigraphy for monitoring onlay grafts to grossly atrophic jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 26(2):117–124.
- Schliephake H, Neukam FW, Wichmann M. 1997. Survival analysis of endosseous implants in bone grafts used for the treatment of severe alveolar ridge atrophy. *J Oral Maxillofac Surg.* 55(11):1227–1233.
- Schwartz-Arad D, Mardinger O, Levin L, Kozlovsky A, Hirshberg A. 2005. Marginal bone loss pattern around hydroxyapatite-coated versus commercially pure titanium implants after up to 12 years of follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 20(2):238–244.
- Scipioni A, Bruschi GB, Calesini G. 1994. The edentulous ridge expansion technique: a five-year study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 14(5):451–459.
- Sethi A, Kaus T. 2000. Maxillary ridge expansion with simultaneous implant placement: 5-year results of an ongoing clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 15(4):491–499.
- Sethi A, Kaus T. 2001. Ridge augmentation using mandibular block bone grafts: preliminary results of an ongoing prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(3):378–388.
- Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. 2009. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft: part II. Implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent.* 18(3):220–229.
- Sjostrom M, Lundgren S, Nilson H, Sennerby L. 2005. Monitoring of implant stability in grafted bone using resonance frequency analysis: a clinical study from implant placement to 6 months of loading. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 34(1):45–51.
- Sjostrom M, Sennerby L, Lundgren S. 2013. Bone graft healing in reconstruction of maxillary atrophy. *Clin Implant Dent Relat Res.* 15(3):367–379.
- Sjostrom M, Sennerby L, Nilson H, Lundgren S. 2007. Reconstruction of the atrophic edentulous maxilla with free iliac crest grafts and implants: a 3-year report of a prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 9(1):46–59.
- Smolka W, Bosshardt DD, Mericske-Stern R, Iizuka T. 2006. Reconstruction of the severely atrophic mandible using calvarial split bone grafts for implant-supported oral rehabilitation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 101(1):35–42.
- Smolka W, Eggensperger N, Carollo V, Ozdoba C, Iizuka T. 2006. Changes in the volume and density of calvarial split bone grafts after alveolar ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 17(2):149–155.
- Sohn DS, Lee HJ, Heo JU, Moon JW, Park IS, Romanos GE. 2010. Immediate and delayed lateral ridge expansion technique in the atrophic posterior mandibular ridge. *J Oral Maxillofac Surg.* 68(9):2283–2290.
- Spin-Neto R, Stavropoulos A, de Freitas RM, Pereira LA, Carlos IZ, Marcantonio E, Jr. 2013. Immunological aspects of fresh-frozen allogeneic bone grafting for lateral ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 24(9):963–968.
- Stellingsma C, Raghoobar GM, Meijer HJ, Batenburg RH. 1998. Reconstruction of the extremely resorbed mandible with interposed bone grafts and placement of endosseous implants: a preliminary report on outcome of treatment and patients' satisfaction. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 36(4):290–295.
- Stellingsma K, Raghoobar GM, Meijer HJ, Stegenga B. 2004. The extremely resorbed mandible: a comparative prospective study of 2-year results with 3 treatment strategies. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 19(4):563–577.
- Stellingsma K, Slagter AP, Stegenga B, Raghoobar GM, Meijer HJ. 2005. Masticatory function in patients with an extremely resorbed mandible restored with mandibular implant-retained overdentures: comparison of three types of treatment protocols. *J Oral Rehabil.* 32(6):403–410.
- Stoelinga PJ, Blijdorp PA, Ross RR, De Koomen HA, Huybers TJ. 1986. Augmentation of the atrophic mandible with interposed bone grafts and particulate hydroxylapatite. *J Oral Maxillofac Surg.* 44(5):353–360.
- Strietzel FP, Reichart PA, Graf HL. 2007. Lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic nano-crystalline hydroxyapatite bone substitution material (Ostim): preliminary clinical and histological results. *Clin Oral Implants Res.* 18(6):743–751.
- Sugar AW, Thielens P, Stafford GD, Willins MJ. 1995. Augmentation of the atrophic maxillary alveolar ridge with hydroxyapatite granules in a Vicryl (polyglactin 910) knitted tube and simultaneous open vestibuloplasty. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 33(2):93–97.
- Suh JJ, Shelemay A, Choi SH, Chai JK. 2005. Alveolar ridge splitting: a new microsaw technique. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 25(2):165–171.
- Tang ZH, Lv H, Cao MX, Wu MJ. 2010. [Clinical effects of ridge augmentation with the half-columnar shaped mandibular bone block for the placement of dental implants]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 42(1):94–97.
- Thor A, Wannfors K, Sennerby L, Rasmusson L. 2005. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with autogenous bone, platelet-rich plasma, and implants: 1-year results of a controlled prospective 5-year study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 7(4):209–220.
- Tolstunov L, Hicke B. 2013. Horizontal augmentation through the ridge-split procedure: a predictable surgical modality in implant reconstruction. *J Oral Implantol.* 39(1):59–68.
- Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchon A, Linares R, Prados-Frutos JC, Hernandez G, Lopez Cabarcos E. 2010. Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol.* 37(10):943–951.
- Tulasne JF, Amzalag G, Sansemet JJ. 1990. [Dental implants and bone grafts]. *Cah Prothese.* 71(1):80–102.
- Uchida T, Yoshida T, Kashiwagi K, Lee S, Kobayashi W, Takahashi K, Murai M, Sato S, Ito K. 2008. Clinical, radiographic, and histologic evaluation of localized ridge augmentation using a mandibular bone block. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 28(2):181–187.
- Umstadt HE, Vollinger J, Muller HH, Austermann KH. 1999. [Implants in avascular iliac crest bone transplants. Prospective study of 176 implants]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 3 Suppl 1:S93–S98.
- Vajdovich I, Bandula M, Toth Z. 2001. [Dental implantation at the maxilla with autologous bone transplantation]. *Fogorv Sz.* 94(3):111–117.
- Van Steenberghe D, Johansson C, Quirynen M, Molly L, Albrektsson T, Naert I. 2003. Bone augmentation by means of a stiff occlusive titanium barrier. *Clin Oral Implants Res.* 14(1):63–71.
- Vinci R, Rebaudi A, Cappare P, Gherlone E. 2011. Microcomputed and histologic evaluation of calvarial bone grafts: a pilot study in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 31(4):e29–e36.
- Vinzenz K, Schaudy C, Wuringer E. 2006. The iliac prefabricated composite graft for dentoalveolar reconstruction: a clinical procedure. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 21(1):117–123.
- Vinzenz KG, Holle J, Wuringer E, Kulenkampff KJ, Plenck H, Jr. 1998. Revascularized composite grafts with inserted implants for reconstructing the maxilla: improved flap design and flap prefabrication. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 36(5):346–352.
- Virnik AS, Gaggli A, Likar R, Stettner H, Chiari FM. 2009. [Comparison of the peripheral and central effects of opiates after iliac crest transplants. Reconstruction of severely atrophied maxilla]. *Schmerz.* 23(3):259–262, 264–266.
- Viscioni A, Franco M, Rigo L, Guidi R, Brunelli G, Carinci F. 2009. Implants inserted into homografts bearing fixed restorations. *Int J Prosthodont.* 22(2):148–154.
- von Arx T, Hardt N, Wallkamm B. 1996. The TIME technique: a new method for localized alveolar ridge augmentation prior to placement of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 11(3):387–394.
- von Arx T, Wallkamm B, Hardt N. 1998. Localized ridge augmentation using a micro titanium mesh: a report on 27 implants followed from 1 to 3 years after functional loading. *Clin Oral Implants Res.* 9(2):123–130.
- Wallace S, Gellin R. 2010. Clinical evaluation of freeze-dried cancellous block allografts for ridge augmentation and implant placement in the maxilla. *Implant Dent.* 19(4):272–279.
- Walloway P, Dorow A. 2012. Lateral augmentation of the maxilla and mandible using framework technique with allogeneic bone grafts. *J Oral Implantol.* 38(6):661–667.
- Widmark G, Andersson B, Andrup B, Carlsson GE, Ivanoff CJ, Lindvall AM. 1998. Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone grafts: a 1-year follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 13(4):474–482.

- Widmark G, Andersson B, Carlsson GE, Lindvall AM, Ivanoff CJ. 2001. Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone grafts: a 3- to 5-year follow-up clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 16(1):73–79.
- Wismeijer D, Vermeeren JJ, van Waas MA. 1998. [Reconstruction of the severely resorbed mandible using autologous bone and implants: an evaluation after 5 years]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 105(7):242–244.
- Wittenberg JM, Small IA. 1995. Five-year follow-up of mandibular reconstruction with hydroxylapatite and the mandibular staple bone plate. *J Oral Maxillofac Surg*. 53(1):19–22.
- Zerbo IR, de Lange GL, Joldersma M, Bronckers AL, Burger EH. 2003. Fate of monocortical bone blocks grafted in the human maxilla: a histological and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res*. 14(6):759–766.
- Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. 1999. Factors influencing the success of GBR: smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *J Clin Periodontol*. 26(10):673–682.
- ## Appendix References
- Acocella A, Bertolai R, Colafranceschi M, Sacco R. 2010. Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J Craniomaxillofac Surg*. 38(3):222–230.
- Acocella A, Bertolai R, Ellis E, Nissan J, Sacco R. 2012. Maxillary alveolar ridge reconstruction with monocortical fresh-frozen bone blocks: a clinical, histological and histomorphometric study. *J Craniomaxillofac Surg*. 40(6):525–533.
- Antoun H, Sitbon JM, Martinez H, Missika P. 2001. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: onlay graft alone or associated with a membrane. *Clin Oral Implants Res*. 12(6):632–639.
- Becker J, Al-Nawas B, Klein MO, Schliephake H, Terheyden H, Schwarz F. 2009. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. *Clin Oral Implants Res*. 20(7):742–749.
- Beitlitum I, Artzi Z, Nemcovsky CE. 2010. Clinical evaluation of particulate allogeneic with and without autogenous bone grafts and resorbable collagen membranes for bone augmentation of atrophic alveolar ridges. *Clin Oral Implants Res*. 21(11):1242–1250.
- Blanco J, Alonso A, Sanz M. 2005. Long-term results and survival rate of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year case series prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 16(3):294–301.
- Buser D, Dula K, Hirt HP, Schenk RK. 1996. Lateral ridge augmentation using autografts and barrier membranes: a clinical study with 40 partially edentulous patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 54(4):420–432.
- Buser D, Ingimarsson S, Dula K, Lussi A, Hirt HP, Belser UC. 2002. Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: a 5-year prospective study in partially edentulous patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 22(2):109–117.
- Carpio L, Loza J, Lynch S, Genco R. 2000. Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral: a randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol*. 71(11):1743–1749.
- Chiapasco M, Abati S, Romeo E, Vogel G. 1999. Clinical outcome of autogenous bone blocks or guided bone regeneration with e-PTFE membranes for the reconstruction of narrow edentulous ridges. *Clin Oral Implants Res*. 10(4):278–288.
- Chiapasco M, Ferrini F, Casentini P, Accardi S, Zaniboni M. 2006. Dental implants placed in expanded narrow edentulous ridges with the Extension Crest device: a 1-3-year multicenter follow-up study. *Clin Oral Implants Res*. 17(3):265–272.
- Cordaro L, Torsello F, Morcavallo S, di Torresanto VM. 2011. Effect of bovine bone and collagen membranes on healing of mandibular bone blocks: a prospective randomized controlled study. *Clin Oral Implants Res*. 22(10):1145–1150.
- Dahlin C, Lekholm U, Becker W, Becker B, Higuchi K, Callens, Van Steenbergue D. 1995. Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: a prospective multicenter study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 10(3):312–318.
- De Boever AL, De Boever JA. 2005. Guided bone regeneration around non-submerged implants in narrow alveolar ridges: a prospective long-term clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 16(5):549–556.
- de Freitas RM, Susin C, Spin-Neto R, Marcantonio C, Wikesjö UM, Pereira LA, Marcantonio E Jr. 2013. Horizontal ridge augmentation of the atrophic anterior maxilla using rhBMP-2/ACS or autogenous bone grafts: a proof-of-concept randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 40(10):968–975.
- De Stavola L, Tunkel J. 2013. A new approach to maintenance of regenerated autogenous bone volume: delayed relining with xenograft and resorbable membrane. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 28(4):1062–1067.
- Feuille F, Knapp CI, Brunsvold MA, Mellonig JT. 2003. Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects: part 1. Mineralized freeze-dried bone allograft. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 23(1):29–35.
- Friedmann A, Gissel K, Soudan M, Kleber BM, Pitaru S, Dietrich T. 2011. Randomized controlled trial on lateral augmentation using two collagen membranes: morphometric results on mineralized tissue compound. *J Clin Periodontol*. 38(7):677–685.
- Hämmerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang NP. 2008. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: a report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res*. 19(1):19–25.
- Hämmerle CH, Lang NP. 2001. Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res*. 12(1):9–18.
- Higgins JP, Green S. 2011. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. Oxford (UK): Cochrane Collaboration.
- Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. 1992. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 7(2):233–245.
- Jung RE, Glauser R, Scharer P, Hämmerle CH, Sailer HF, Weber FE. 2003. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res*. 14(5):556–568.
- Jung RE, Fenner N, Hämmerle CH, Zitzmann NU. 2013. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years. *Clin Oral Implants Res*. 24(10):1065–1073.
- Jung RE, Halg GA, Thoma DS, Hämmerle CH. 2009. A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clin Oral Implants Res*. 20(2):162–168.
- Jung RE, Windisch SI, Eggenschwiler AM, Thoma DS, Weber FE, Hämmerle CH. 2009. A randomized-controlled clinical trial evaluating clinical and radiological outcomes after 3 and 5 years of dental implants placed in bone regenerated by means of GBR techniques with or without the addition of BMP-2. *Clin Oral Implants Res*. 20(7):660–666.
- Knapp CI, Feuille F, Cochran DL, Mellonig JT. 2003. Clinical and histologic evaluation of bone-replacement grafts in the treatment of localized alveolar ridge defects: part 2. Bioactive glass particulate. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 23(2):129–137.
- Kolerman R, Nissan J, Tal H. 2014. Combined osteotomy-induced ridge expansion and guided bone regeneration simultaneous with implant placement: a biometric study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 16(5):691–704.
- Lorenzoni M, Perl C, Keil C, Wegscheider WA. 1998. Treatment of peri-implant defects with guided bone regeneration: a comparative clinical study with various membranes and bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 13(5):639–646.
- Maiorana C, Beretta M, Salina S, Santoro F. 2005. Reduction of autogenous bone graft resorption by means of bio-oss coverage: a prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 25(1):19–25.
- Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. 2005. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 16(2):210–219.
- Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. 2000. Healing of dehiscence defects at delayed-immediate implant sites primarily closed by a rotated palatal flap following extraction. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 15(4):550–558.
- Nemcovsky CE, Artzi Z, Moses O, Gelernter I. 2002. Healing of marginal defects at implants placed in fresh extraction sockets or after 4–6 weeks of healing: a comparative study. *Clin Oral Implants Res*. 13(4):410–419.
- Park SH, Lee KW, Oh TJ, Misch CE, Shotwell J, Wang HL. 2008. Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 19(1):32–41.
- Parodi R, Carusi G, Santarelli G, Nanni F. 1998. Implant placement in large edentulous ridges expanded by GBR using a bioresorbable collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 18(3):266–275.
- Ramel CF, Wismeijer DA, Hämmerle CH, Jung RE. 2012. A randomized, controlled clinical evaluation of a synthetic gel membrane for guided bone regeneration around dental implants: clinical and radiologic 1- and 3-year results. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 27(2):435–441.



- Schneider D, Weber FE, Grunder U, Andreoni C, Burkhardt R, Jung RE. 2014. A randomized controlled clinical multicenter trial comparing the clinical and histological performance of a new, modified polylactide-co-glycolide acid membrane to an expanded polytetrafluorethylene membrane in guided bone regeneration procedures. *Clin Oral Implants Res.* 25(2):150–158.
- Schwarz F, Sahm N, Becker J. 2012. Impact of the outcome of guided bone regeneration in dehiscence-type defects on the long-term stability of peri-implant health: clinical observations at 4 years. *Clin Oral Implants Res.* 23(2):191–196.
- Tawil G, El-Ghoul G, Mawla M. 2001. Clinical evaluation of a bilayered collagen membrane (Bio-Gide) supported by autografts in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(6):857–863.
- Urban IA, Nagursky H, Lozada JL. 2011. Horizontal ridge augmentation with a resorbable membrane and particulated autogenous bone with or without anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 22 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 26(2):404–414.
- Van Assche N, Michels S, Naert I, Quirynen M. 2013. Randomized controlled trial to compare two bone substitutes in the treatment of bony dehiscences. *Clin Implant Dent Relat Res.* 15(4):558–568.
- Verdugo F, Simonian K, Frydman A, D'Addona A, Ponton J. 2011. Long-term block graft stability in thin periodontal biotype patients: a clinical and tomographic study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 26(2):325–332.
- von Arx T, Buser D. 2006. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res.* 17(4):359–366.
- von Arx T, Kurt B. 1999. Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res.* 10(1):24–33.
- Widmark G, Ivanoff CJ. 2000. Augmentation of exposed implant threads with autogenous bone chips: prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2(4):178–183.
- Zitzmann NU, Naef R, Scharer P. 1997. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 12(6):844–852.
- Zitzmann NU, Scharer P, Marinello CP. 2001. Long-term results of implants treated with guided bone regeneration: a 5-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 16(3):355–366.

## II

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

## Estudio II

### Seguridad y funcionamiento de un nuevo bloque óseo colagenado xenogénico, en aumento óseo lateral de la cresta alveolar, para colocación diferida de implantes

Ortiz-Vigón, A., Suarez, I., Martinez-Villa, S., Sanz-Martín, I., Sanz, M. (2017) Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clinical Oral Implants Research*. Accepted for publication.

## Resumen

El objetivo de esta investigación fue evaluar la seguridad y eficacia de la utilización de un injerto óseo en bloque de origen xenogénico colagenado (CXBB) para el aumento óseo lateral de la cresta alveolar de forma previa a la colocación de implantes.

Para ser incluidos los pacientes debían presentar un defecto de uno o varios dientes y un colapso severo de la cresta alveolar. Una vez incluidos se les realizó un procedimiento de aumento óseo mediante la utilización del CXBB en bloque fijado con tornillos de osteosíntesis a la cresta ósea atrófica, rellenado los huecos entre bloques y bloques y hueso mediante hueso bovino desproteinizado mineralizado particulado (DBBM) y cubriendo todo mediante una membrana bicapa de colágeno nativo (NBCM). Se examinó a los pacientes mediante un CBCT antes y 24 semanas después del aumento. A las 26 semanas tras la cirugía se procedió a realizar la re-entrada para evaluar la anchura ósea y la disponibilidad para una adecuada colocación de implantes.

Quince pacientes recibieron 28 bloques de CXBB y en 13 pacientes se realizó el procedimiento de re-entrada. Once pacientes (84.6%) ganaron suficiente volumen óseo para la colocación de implantes sin la necesidad de aumento secundario o re-contorneado óseo. La anchura media de la cresta en basal era de 2.83 mm (0.57 DE) y la anchura median en la re-entrada fue de 6.90 mm (1.22

DE), lo que representa una ganancia media de anchura de creta de 4.12mm (1.32 DE). La incidencia de dehiscencias del tejido blando durante el seguimiento fue del 35.7%, ocurriendo en 5 de 14 pacientes en diferentes momentos.

La utilización de CXBB en bloque consigue una significativa ganancia de la anchura de la creta ósea permitiendo la colocación diferida de implantes dentales en la mayoría de los pacientes.

**Palabras clave:** ensayo clínico, aumento de creta alveolar, heteroinjertos, seguridad y funcionamiento, implantes dentales.

**Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement**

Journal:	<i>Clinical Oral Implants Research</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ortiz-Vigón, Alberto; Universidad Complutense de Madrid Facultad de Odontología, Periodontology Suarez, Iñaki Martínez-Villa, Sergio Bollain, Juan Sanz Martin, Ignacio; University Complutense of Madrid, Section of Periodontology, Faculty of Odontology Sanz, Mariano; Universidad Complutense de Madrid, Periodontology
Keywords:	Clinical research, Clinical trials, Guided tissue regeneration, Bone regeneration, Bone substitutes, Bone implant interactions, CT Imaging

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement

Alberto Ortiz-Vigón\*

Iñaki Suarez\*

Sergio Martínez-Villa \*

Ignacio Sanz-Martín\*

Juan Bollain\*

Mariano Sanz\*

\*. ETEP Research Group. Faculty of Odontology, University Complutense of Madrid (Spain)

**Short Title:** Xenogeneic bone blocks in lateral bone augmentation

**Corresponding Author:** Mariano Sanz

ETEP Research Group; Facultad de Odontología - Universidad Complutense de Madrid

Plaza Ramón y Cajal; 28040 Madrid (Spain)

Tel.: +34 913942010

e-mail: [marsan@ucm.es](mailto:marsan@ucm.es)

**Key words:** clinical trial, alveolar ridge augmentation, heterografts, safety and performance, dental implants.

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the performance and safety of placing a collagenated xenogeneic bone block (CXBB) graft for the lateral bone augmentation of the alveolar crest prior to implant placement.

**Material & Methods:** In patients with single or multiple tooth gaps and a severe horizontal collapse of the alveolar ridge, a ridge augmentation procedure was performed using CXBB fixated with osteosynthesis screws to the atrophic bone crest and complemented with de-proteinized bovine bone mineral particles (DBBM) and a native bilayer collagen membrane (NBCM). Patients were examined with CBCT prior to and 24 weeks after the augmentation. Twenty-six weeks postoperatively a re-entry procedure was performed to evaluate the bone width and availability for adequate implant placement.

**Results:** Fifteen patients received 28 CXBB and in 13 patients a re-entry procedure was performed. Eleven patients (84.6%) gained enough bone volume for implant insertion without additional contouring or secondary bone augmentation. The mean crest width at baseline was 2.83 mm (SD 0.57) and the mean crest width at re-entry was 6.90 mm (SD 1.22), with a mean ridge width increase of 4.12 mm (SD 1.32). Soft tissue dehiscence occurred during the follow-up in 5 out of 15 patients (35.7%) at different time points.

**Conclusions:** CXBB achieved significant horizontal crestal width gains allowing a secondary implant placement in the majority of the patients.



**Introduction**

Adequate placement of dental implants requires not only a minimum amount of alveolar crest bone volume to provide anchorage and primary stability, but also an adequate three-dimensional position guided by the prosthetic restoration. In light of the extensive hard and soft tissue changes, occurring after tooth extraction and the likely underlying pathology that caused tooth loss, bone augmentation procedures either before or concomitant with implant placement are commonly needed (Sanz & Vignoletti 2015). In a recent systematic review, significant bone gains were reported with the use of autogenous bone blocks staged to implant placement in non-contained and/or severe bone deficiencies (Sanz-Sanchez, et al. 2015). This outcome is based on the excellent biological properties of autogenous bone (osteoconductivity, osteoinductivity and osteogenicity) and the space maintaining effect of the blocks fixated to the defects (Jensen & Terheyden 2009). In spite of these advantages, however, this regenerative approach has clear shortcomings due to the limited amount of intraoral bone available for harvesting (Cremonini, et al. 2010, Nkenke, et al. 2004), the high degree of bio-absorbability of autogenous bone (Cordaro, et al. 2002) and the morbidity associated with harvesting the graft (Cordaro, et al. 2011, Nkenke, et al. 2002, von Arx, et al. 2005). To overcome these limitations and complications, some authors have attempted extensive guided bone regeneration approaches using particulate bone (combining xenogeneic and autogenous bone) and barrier membranes (bioabsorbable or titanium reinforced non- bioabsorbable) (Simion, et al. 2007, Urban, et al. 2011). The use of particulate deproteinized bovine bone mineral (DBBM) has shown a high degree of biocompatibility and osteoconductivity with a slow or minimal bio-absorbability (Hammerle, et al. 2008) but it provides limited structural stability when used in severe crestal bone deficiencies (Mir-Mari, et al. 2016). In spite of the good outcomes reported in a limited number of studies (Meloni, et al. 2016, Urban, et al. 2013) these interventions are very technique sensitive and require a high degree of surgical expertise. Another alternative for the treatment of severe bone defects has been the use of bone blocks of xenogeneic and allogenic origin, which have been evaluated in both animal and human studies (Acocella, et al. 2012, Dias, et al. 2016, Moest, et al. 2015, Spin-Neto, et al. 2013). A collagenated xenogeneic bone block (CXBB) has recently been studied in dogs

(Schwarz, et al. 2010, Benic, et al. 2016) demonstrating bone ingrowth into the bone graft and the attainment of significant volume gains. In humans, a prospective single-arm study on single tooth defects with adjacent teeth has also reported promising results with a mean ridge width gain of 3.88 mm (SD 1.75) and a histologic homogeneous osseous organization (Schwarz, et al. 2016). There is, however, no data on the outcomes of using CXBB in advanced horizontal defects. Therefore, the purpose of this single-arm study was to evaluate the safety and performance of CXBB for lateral bone augmentation in patients with severe crest atrophy prior to implant installation.

## Material and methods

### Study design

This study was designed as a prospective, single-arm clinical study to assess the safety and performance of CXBB replacement graft used for primary bone augmentation of advanced horizontal bone defects prior to implant placement and followed up to implant loading (up to 56 weeks after lateral bone augmentation).

This study was conducted at the Periodontal Postgraduate Clinic of the University Complutense of Madrid (Spain) by the ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group. Prior to its commencement, the protocol as well as the patient information sheet and the informed consent were approved (# 13/404-P) by the ethics committee of the Clinical San Carlos Hospital, Madrid. The investigators were trained in the surgical procedure and in the registration of outcome variables in accordance with ISO norm 14155:2011. The study was conducted from December 2013 to September 2016.

### Patients sample

Adults ( $\geq 18$  years of age) were screened on the bases of having single or multiple teeth absences and a severe horizontal collapse of the alveolar ridge in need of one or more implants for implant supported fixed prosthetic rehabilitation.

Patients were selected on the bases of fulfillment of the following inclusion and exclusion criteria:

- Written informed consent
- Insufficient bone ridge width ( $< 4$  mm) for implant placement measured on a Cone Beam Computed Tomography (CBCT)

- Sufficient bone height for implant placement
- Healthy oral mucosa and  $\geq 3$  mm of attached keratinized mucosa

Patients were excluded if they had any of these conditions:

- General contraindications for dental and/or surgical treatments
- Thin mucosal biotype ( $< 1$  mm thickness)
- Inflammatory and autoimmune disease of the oral cavity
- Allergy to collagen
- Diabetes
- History of myeloma, respiratory tract cancer, breast cancer, prostate cancer or kidney cancer requiring chemotherapy or radiotherapy within the past five years
- Concurrent or previous radiotherapy of head area
- Concurrent or previous immunosuppressant, bisphosphonate or high dose corticosteroid therapy
- Smokers
- Pregnant or lactating women.
- Women of child bearing age, who are not using a highly effective method of birth control
- Participation in an investigational device, drug or biologics study within the last 24 weeks prior to the study start.

Before final inclusion, patients received meticulous verbal and written descriptions of the interventions and conditions and were requested to sign an informed consent form (directive 95/46/EC on data protection, in accordance with current legal provisions by the European Community).

**Outcomes Variables**

The study design and follow-up visits are summarized in Table 1. The primary outcome evaluated the performance of the CXBB by assessing if the final crestal ridge width after 6 months of healing is sufficient for implant placement. The ultimate goal is to have a dental implant placed in an adequate prosthetically driven position.

The following secondary endpoints were also evaluated:

#### Safety

- Adverse events (major complications, infections and pain)
- Soft tissue healing: presence of dehiscence (yes/no). If present, soft tissue dehiscence was classified in: type 0, 1, 2, 3 or 4 (0: No dehiscence; 1: from augmentation to 4 weeks healing; 2: from 4 weeks to 26 weeks; 3: from 26 weeks to implant abutment connection; 4: from implant abutment connection to implant loading)
- Implant loss (yes/no) and possibility of implant replacement (yes/no)

#### Performance

- Clinical ridge width gain (mm)
- Need of secondary augmentation (re-grafting)
- Need of contouring at time of implant placement (improvement of the buccal contour)
- Radiological linear ridge width gain in (mm on CBCT)
- Radiological volumetric ridge gain in ( $\text{mm}^3$  on CBCT superposition)

#### Surgical procedure and Clinical Measurements

A trained periodontal specialist (AOV) performed all the surgical procedures. One hour prior to the surgery, each patient received 750 mg of amoxicillin (or clindamycin 600 mg) and 600 mg of ibuprofen. Before anesthesia, the patient rinsed with chlorhexidine (0.12%) for 60 seconds. Under local anesthesia, a mid-crestal incision was performed and a full-thickness flap was elevated extending at least 10 mm mesial and distal to the augmentation area and periosteal releasing incisions were performed to adequately expose the bone defect and to allow for tension free primary closure over the regenerated area. The horizontal width of the alveolar crest was measured 2 mm below the crest with a bone caliper (Ivanson Measuring Caliper® 0-10 mm, Stoma, Emmingen-Liptingen, Germany) to the nearest 0.1 mm. In order to enable the localization of this measurement point at re-entry, the horizontal mesio-distal distance from the measuring point to the root surface of the neighboring tooth was obtained and documented. Perforations of the cortical bone were performed to improve blood supply and allow for a good contact between the block graft

and the underlying bone. Depending on the number of implants needed, 1-4 CXBB were used in a one to one ratio. The bone blocks were shaped, pre-drilled and pre-hydrated with sterile saline before placement and fixed with one, titanium osteosynthesis, screw (1.5 mm x 9-12 mm; Medicon, Tuttlingen, Germany). Releasing incisions induced additional local bleeding and therefore blood soaking of CXBB. The spaces between the bone block and the surrounding bone were filled with DBBM particles (Geistlich Bio-Oss<sup>®</sup>, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) and covered with a native collagen membrane (CM) (Geistlich Bio-Gide<sup>®</sup>, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) fixed to the underlying bone with titanium tacks (FRIOS Fixation-Set<sup>®</sup>, SYMBIOS, Mainz, Germany). The muco-periosteal flaps were then coronally advanced and sutured with crossed-horizontal internal mattress sutures combined with simple sutures until achieving a tension-free primary closure (Fig. 1).

Patients were then instructed to brush gently the adjacent teeth and to rinse with a chlorhexidine-containing solution (0.12%), twice daily for 14 days. Standard post-surgical medication, consisting on 600 mg of ibuprofen and 750 mg of amoxicillin (or clindamycin 600 mg) every 8 hours for 7 days, was prescribed. Two weeks after the procedure the patients were recalled and the sutures were removed.

Twenty-six weeks after the regenerative surgical procedure the patient returned for the re-entry and dental implant installation procedure. Figure 2 describes this surgical intervention. After raising full-thickness flaps to expose the augmented area, horizontal crestal width measurements were carried out using the same bone caliper at the same position 2 mm below the crest and in relation with adjacent teeth. The surgeon then evaluated the bone availability for implant placement and the osteosynthesis screws and tacks were removed. Commercially available titanium dental implants were placed in accordance with manufacturer guidelines. If the resulting buccal bone at the implant was thinner than 1.5 mm a secondary simultaneous horizontal bone augmentation procedure (contouring) was performed through guided bone regeneration using DBBM particles and a NBCM.

All sites underwent submerged healing and sutures were removed 1 week later. Sixteen

1  
2  
3 weeks after implant placement a second stage procedure was performed. Since the muco-  
4 gingival junction (MGJ) was moved coronally by advancing flaps during the regenerative  
5 surgical intervention, this second stage surgery served not only to uncover the implants, but  
6 to displace apically the MGJ. If there was a need to increase the width of keratinized  
7 mucosa and deepen the vestibule a xenogeneic collagen matrix (CMX) (Geistlich  
8 Mucograft<sup>®</sup>, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) was stabilized with an  
9 external-crossed mattress and simple sutures. Eight weeks after the second stage surgery  
10 implant loading was performed through fixed screw-retained restorations (Fig. 4).  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

### 19 **Radiological analysis**

20 Cone beam computed tomography (CBCT) (i-CAT Classic, Imaging Sciences  
21 International, Hatfield, PA, USA), were obtained before inclusion and 24 weeks after the  
22 augmentation procedure. A digital imaging software (SMOP<sup>®</sup>, Swissmeda Ltd.<sup>©</sup>, Zurich,  
23 Switzerland). was used to convert the DICOM files obtained from the pre and post  
24 augmentation CBCTs into STL files. Common anatomical reference points were used to  
25 perform the matching of the two surfaces. The software then used a series of mathematical  
26 algorithms to perform a “fine fit”.  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

35 Horizontal linear measurements were performed by selecting the center of the regenerated  
36 area with a longitudinal slice that divided the augmented area into two equal mesio-distal  
37 parts. Measurements were performed 2mm below the baseline crest and assessed the  
38 baseline and post regenerative crestal width. Horizontal gain was calculated by subtracting  
39 the post op horizontal measurement to the baseline width. For the volumetric analysis; an  
40 area of interest was selected that corresponded with the augmented region. The software  
41 then calculated the volume, in cubic millimeters, enclosed between the two surfaces, which  
42 corresponded to the volume of augmented bone (Fig. 3).  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

### 51 **Statistical analysis**

52 Data were entered into an Excel (Microsoft Office 2011) database and were proofed for  
53 entry errors. The software package (IBM SPSS Statistics 21.0; IBM Corporation, Armonk,  
54 NY, USA) was used for the analysis. A subject level analysis was performed for each  
55 outcome measurement and data was reported as mean values, standard deviations,  
56  
57  
58  
59  
60



medians, 95% confidence intervals (CI), and frequencies. Shapiro–Wilk goodness-of-fit tests were used to assess the normality and distribution of data. Differences between baseline and re-entry were evaluated using the paired sample t-test. Results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

Results

Twenty-one patients were screened for participation in this clinical study from December 2013 to October 2015. From these, five did not meet all exclusion criteria and 1 did not meet all inclusion criteria and therefore, a total of 15 patients that fulfilled the selection criteria (12 women and 3 men) with a mean age of 54.5 (SD 8.34) were recruited to participate in this prospective single-arm study. In these 15 patients, 28 CXBB were placed and in 13 patients a re-entry procedure was performed. One patient refused to continue the study and denied to proceed with implant placement after suffering from a dehiscence type 1 complication. Another patient was excluded from the study due to the occurrence of a major adverse event. This major complication was related to allergic reaction to xenogeneic collagen, which was later confirmed through specific allergic testing. This patient suffered from intense pain and a soft tissue dehiscence 3 days after the regenerative procedure. The graft material had to be immediately removed (Fig. 5a).

Minor adverse events, occurred in 3 patients postoperatively in relation with pain, which were treated with pain and anti-inflammatory medication. Soft tissue dehiscences, with graft exposure, developed at different time points in 5 out of 15 patients (35.7%) (Table 3). Apart from the dehiscence type 1 in the patient that was withdrawn from the study, the rest were type 2 and 4 dehiscence types, which could be treated by remodeling the graft and allowing the soft tissues to heal in 2 to 4 weeks (Fig. 5). There was no dehiscence in any patient where only one bone block was placed.

Total of 13 out of 15 patients (86.7%) were scheduled for the re-entry procedure. Eleven out of 13 patients (84.6%) attained enough bone volume for implant insertion without the need for additional contouring procedure. Two out of 13 patients (15.4%) needed an additional contouring with DBBM and NBCM simultaneously with implant placement

(Table 2).

A total of 24 implants were placed in 13 patients. Table 3 depicts the data on implant survival. Three implants were lost in 3 patients at the time of loading, and one patient presenting very narrow ridge at baseline ( $< 3$  mm) lost all four implants. All implants except one could be replaced with subsequent implants without additional grafting procedure. Implant loading was performed in 12 out of 15 patients (80%), all the restorations were screw-retained and in total, 5 single crowns and 7 short-span bridges were delivered.

From the 13 patients completing the study, the mean ridge width was 2.78 mm (SD 0.55) at baseline and 6.90 mm (SD 1.22) at re-entry, demonstrating a statistical significant mean alveolar crest width gain of 4.12 mm (SD 1.32) (Table 2). Radiological mean width at baseline on the selected clinical area measured 2 mm apical to the crest was 2.98 mm (SD 0.56) and 7.13 mm (SD 1.28) 24 weeks after augmentation, resulting in a statistically significant width gain of 4.15 mm (SD 1.33) and a mean bone volumetric augmentation of 386 mm<sup>3</sup> (SD 79) (Table 4).

## Discussion

The purpose of this prospective clinical study was to evaluate the safety and performance of using CXBB for staged lateral bone augmentation in patients with severe atrophy of the alveolar crest. Six months after healing from the regenerative intervention dental implants were placed in 11 out of 15 patients (73,3%) without the need of contouring and the mean alveolar ridge width increased 4.12 mm. These results are comparable with those published in a recent systematic review with the use of intraoral autogenous bone blocks reporting a mean width increase of 3.90 mm (SD 0.38) (Sanz-Sanchez, et al. 2015), with those obtained with bone block allografts 4.50 mm (SD 1.3) (Dias, et al. 2016) and with those reporting the outcome of using the same CXBB in single tooth bone defects (Schwarz, et al. 2016). Schwarz et al (2016) performed a pilot study on 10 patients and reported that in 8 patients (mean baseline alveolar ridge of 4.38 mm (SD 0.92)) treated with CXBB a mean crestal width gain of 3.88 mm (SD 1.75) was achieved. At the re-entry, implant



placement was possible in 8 out of 10 (80%) patients. In the current study one step further was taken and patients with narrower ridges (mean of 2.78 mm (SD 0.57)) were treated using staged bone augmentation procedure.

In terms of safety, one patient suffered a major complication (adverse event) 3 days after the regenerative intervention. This patient suffered from acute pain and soft tissue dehiscence, which could only be solved by re-intervention and removal of the graft. Pain remitted after 2 days and complete soft tissue healing was achieved within 2 weeks. This patient was excluded from the study and underwent testing for a variety of allergens, finally being positive to xenogeneic collagens. Other authors have reported this possibility occurring in 3% of the population (Fadok 2013, Marti, et al. 2015).

Soft tissue dehiscence at a later healing time was a frequent complication occurring in 35.7% of the patients with different degree of severity. This secondary dehiscence was treated by reshaping the graft material and allowing the soft tissue to heal by secondary intention. Similar complication rates have been reported in other studies (37.5%) using autogenous bone blocks combined with DBBM + NBCM (Cordaro, et al. 2011), (33.3%) with allogenic bone blocks covered with DBBM + NBCM (Dias, et al. 2016), (25%) with allogenic bone blocks alone (Spin-Neto, et al. 2014) and even a higher percentage of complications (70%) was reported when using the same xenogeneic bone block (Schwarz, et al. 2016).

Dehiscence type 2 was clinically manageable but tended to compromise the implant osseointegration, since we observed a correlation between this type 2 and implant loss. This may be due to early contamination of the exposed bone block that may have jeopardized bone ingrowth. Similar complications have been observed in previous studies using particulated DBBM and NBCM over autogenous bone blocks (Cordaro, et al. 2011, von Arx & Buser 2006) and over allogenic bone blocks (Dias, et al. 2016, Nissan, et al. 2011). Type 4 dehiscence, however occurred in two patients after implant abutment connection and may be due to the thinning of the flap and the mucogingival procedures aimed to increase the amount of keratinized tissue and vestibule deepening. Similar tissue shrinkage have been reported after the reconstruction of the mucogingival tissues

secondary to major bone regenerative procedures (Urban, et al. 2015).

The incidence of dehiscence was also correlated to the need of contouring and secondary augmentation, which is also in agreement with previous studies reporting a mean bone gain of 1.1 mm vs. 3.1 mm when comparing dehiscence *versus* non-exposed sites (Penarrocha-Diago, et al. 2013, Sanz-Sanchez, et al. 2015). In the present study, we augmented the peripheral contour of the CXBB with DBBM particles, which may have contributed to the soft dehiscence, as it has been reported by other authors (Cordaro, et al. 2011, von Arx & Buser 2006).

The rate of implants loss reported in this study (29.2%) is significantly higher than previously reported evaluating dental implants in regenerated bone (<5%) (Aloy-Prosper, et al. 2015, Sanz-Sanchez, et al. 2015). When analyzing the patient distribution, 30.8% of the patients had early implant loss: 3 patients (75%) lost 1 implant, and 1 patient (25%) lost 4. Of the 4 patients affected by early implant loss, in 3 (75%) a new implant was successfully inserted and 1 patient (25%) refused to continue with implant therapy. These numbers are higher than those recently published in a Swedish population reporting early implant lost in 4.4% of the subjects and in 1.4% of implants (Derks, et al. 2015). These differences could be explained by the challenging baseline clinical situation with the patients in this study, presenting very narrow alveolar ridges with a mean width of 2.83 mm (SD 0.57). Early implant loss may also be related to dehiscence of the soft tissues during healing and bacterial contamination of the CXBB, thus altering bone ingrowth and appropriate healing.

The clinical and the CBCT radiological results had a high degree of concordance both for measuring alveolar bone widths and volumes, which is in agreement with previous studies comparing both diagnostic methods (Jacobs & Quirynen 2014). Regarding the volumetric analysis the present results with a mean augmentation of 386 mm<sup>3</sup> (79 SD) are in agreement with a similar protocol using allograft bone blocks (529.51 mm<sup>3</sup>) (SD 275) but with a larger standard deviation maybe due to the heterogeneity in the results using allogenic bone grafts (Dias, et al. 2016).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

This prospective single-arm study has clear limitations to evaluate the effectiveness of this bone regenerative procedure, due to the lack of a control group and a sufficient sample population (Berglundh & Giannobile 2013), but this investigation was aimed for evaluating the safety of this procedure and its performance, by assessing the incidence of adverse events and the possibilities of subsequent successful implant therapy.

In conclusion, the use of CXBB in combination with DDBM particles and a native bilayer collagen membrane for staged lateral bone augmentation achieved significant horizontal crestal width allowing for secondary implant placement in the majority of the patients. The occurrence of soft tissue dehiscence lesions may notably jeopardize the outcome of the subsequent implant therapy. Further investigations are needed to identify the best indications and surgical approaches for the successful use of xenogeneic bone blocks in lateral bone augmentation procedures.

## Acknowledgements

The work of Dr. Esperanza Gross on the statistical analysis is highly acknowledged, as well as the diligent work in supporting this clinical investigation by Dr. Ela Bingel-Erlenmeyer (Geistlich Pharma AG).

Source of funding: this study was partially supported through a research contract between Geistlich Pharma AG and the University Complutense of Madrid.

Conflict of interests: the authors declare that they have no conflict of interest.

References

Acocella, A., Bertolai, R., Ellis, E., 3rd, Nissan, J. & Sacco, R. (2012) Maxillary alveolar ridge reconstruction with monocortical fresh-frozen bone blocks: A clinical, histological and histomorphometric study. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery* **40**: 525-533.

Aloy-Prosper, A., Penarrocha-Oltra, D., Penarrocha-Diago, M. & Penarrocha-Diago, M. (2015) The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: A systematic review. *Medicina Oral Patololgia Oral y Cirugia Bucal* **20**: e251-258.

Benic, G. I., Thoma, D. S., Munoz, F., Sanz Martin, I., Jung, R. E. & Hammerle, C. H. (2016) Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clinical Oral Implants Research* **27**: 567-576.

Berglundh, T. & Giannobile, W. V. (2013) Investigational clinical research in implant dentistry: Beyond observational and descriptive studies. *Journal of Dental Research* **92**: 107S-108S.

Cordaro, L., Amade, D. S. & Cordaro, M. (2002) Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **13**: 103-111.

Cordaro, L., Torsello, F., Miuccio, M. T., di Torresanto, V. M. & Eliopoulos, D. (2011) Mandibular bone harvesting for alveolar reconstruction and implant placement: Subjective and objective cross-sectional evaluation of donor and recipient site up to 4 years. *Clinical Oral Implants Research* **22**: 1320-1326.

Cordaro, L., Torsello, F., Morcavallo, S. & di Torresanto, V. M. (2011) Effect of bovine bone and collagen membranes on healing of mandibular bone blocks: A prospective randomized controlled study. *Clinical Oral Implants Research* **22**: 1145-1150.

Cremonini, C. C., Dumas, M., Pannuti, C., Lima, L. A. & Cavalcanti, M. G. (2010) Assessment of the availability of bone volume for grafting in the donor retromolar region using computed tomography: A pilot study. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* **25**: 374-378.

Derks, J., Hakansson, J., Wennstrom, J. L., Tomasi, C., Larsson, M. & Berglundh, T. (2015) Effectiveness of implant therapy analyzed in a swedish population: Early and late implant loss. *Journal of Dental Research* **94**: 44S-51S.

Dias, R. R., Sehn, F. P., de Santana Santos, T., Silva, E. R., Chaushu, G. & Xavier, S. P. (2016) Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clinical Oral Implants Research* **27**: 39-46.

Fadok, V. A. (2013) Update on equine allergies. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* **29**: 541-550.

Hammerle, C. H., Jung, R. E., Yaman, D. & Lang, N. P. (2008) Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clinical Oral Implants Research* **19**: 19-25.

Jacobs, R. & Quirynen, M. (2014) Dental cone beam computed tomography: Justification for use in planning oral implant placement. *Periodontol 2000* **66**: 203-213.

Jensen, S. S. & Terheyden, H. (2009) Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: Clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **24 Suppl**: 218-236.

Marti, E., Wang, X., Jambari, N. N., Rhyner, C., Olzhausen, J., Perez-Barea, J. J., Figueredo, G. P. & Alcocer, M. J. (2015) Novel in vitro diagnosis of equine allergies using a protein array and

- mathematical modelling approach: A proof of concept using insect bite hypersensitivity. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **167**: 171-177.
- Meloni, S. M., Jovanovic, S. A., Urban, I., Canullo, L., Pisano, M. & Tallarico, M. (2016) Horizontal ridge augmentation using gbr with a native collagen membrane and 1:1 ratio of particulated xenograft and autologous bone: A 1-year prospective clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*.
- Mir-Mari, J., Wui, H., Jung, R. E., Hammerle, C. H. & Benic, G. I. (2016) Influence of blinded wound closure on the volume stability of different gbr materials: An in vitro cone-beam computed tomographic examination. *Clin Oral Implants Res* **27**: 258-265.
- Moest, T., Wehrhan, F., Lutz, R., Schmitt, C. M., Neukam, F. W. & Schlegel, K. A. (2015) Extra-oral defect augmentation using autologous, bovine and equine bone blocks: A preclinical histomorphometrical comparative study. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery* **43**: 559-566.
- Nissan, J., Ghelfan, O., Mardinger, O., Calderon, S. & Chaushu, G. (2011) Efficacy of cancellous block allograft augmentation prior to implant placement in the posterior atrophic mandible. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **13**: 279-285.
- Nkenke, E., Radespiel-Troger, M., Wiltfang, J., Schultze-Mosgau, S., Winkler, G. & Neukam, F. W. (2002) Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: A prospective study. *Clinical Oral Implants Research* **13**: 514-521.
- Nkenke, E., Weisbach, V., Winckler, E., Kessler, P., Schultze-Mosgau, S., Wiltfang, J. & Neukam, F. W. (2004) Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: A prospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **33**: 157-163.
- Penarrocha-Diago, M., Aloy-Prosper, A., Penarrocha-Oltra, D., Guirado, J. L. & Penarrocha-Diago, M. (2013) Localized lateral alveolar ridge augmentation with block bone grafts: Simultaneous versus delayed implant placement: A clinical and radiographic retrospective study. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* **28**: 846-853.
- Sanz, M. & Vignoletti, F. (2015) Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dental Materials* **31**: 640-647.
- Sanz-Sanchez, I., Ortiz-Vigon, A., Sanz-Martin, I., Figuero, E. & Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research* **94**: 128S-142S.
- Schwarz, F., Ferrari, D., Balic, E., Buser, D., Becker, J. & Sager, M. (2010) Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: A feasibility study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* **21**: 904-912.
- Schwarz, F., Mihatovic, I., Ghanaati, S. & Becker, J. (2016) Performance and safety of collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A monocenter, prospective single-arm clinical study. *Clinical Oral Implants Research*.
- Simion, M., Fontana, F., Rasperini, G. & Maiorana, C. (2007) Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (bio oss). *Clinical Oral Implants Research* **18**: 620-629.
- Spin-Neto, R., Landazuri Del Barrio, R. A., Pereira, L. A., Marcantonio, R. A., Marcantonio, E. & Marcantonio, E., Jr. (2013) Clinical similarities and histological diversity comparing fresh



frozen onlay bone blocks allografts and autografts in human maxillary reconstruction. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **15**: 490-497.

Spin-Neto, R., Stavropoulos, A., Coletti, F. L., Faeda, R. S., Pereira, L. A. & Marcantonio, E., Jr. (2014) Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clinical Oral Implants Research* **25**: 226-233.

Urban, I. A., Lozada, J. L., Nagy, K. & Sanz, M. (2015) Treatment of severe mucogingival defects with a combination of strip gingival grafts and a xenogeneic collagen matrix: A prospective case series study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **35**: 345-353.

Urban, I. A., Nagursky, H. & Lozada, J. L. (2011) Horizontal ridge augmentation with a resorbable membrane and particulated autogenous bone with or without anorganic bovine bone-derived mineral: A prospective case series in 22 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **26**: 404-414.

Urban, I. A., Nagursky, H., Lozada, J. L. & Nagy, K. (2013) Horizontal ridge augmentation with a collagen membrane and a combination of particulated autogenous bone and anorganic bovine bone-derived mineral: A prospective case series in 25 patients. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **33**: 299-307.

von Arx, T. & Buser, D. (2006) Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: A clinical study with 42 patients. *Clinical Oral Implants Research* **17**: 359-366.

von Arx, T., Hafliger, J. & Chappuis, V. (2005) Neurosensory disturbances following bone harvesting in the symphysis: A prospective clinical study. *Clinical Oral Implants Research* **16**: 432-439.

## Figure legends

*Fig. 1.* Lateral bone augmentation of the alveolar crest (a) Atrophic ridge. (b) Perforations and adaptation of the cortical layer. (c) Shaping, pre-wetting and fixation of CXBB with titanium screws. (d) Horizontal contour and peripheral gap between CXBB and bone layer (e) Outlying DBBM filling and NBCM stabilized with pins (f) Tension-free primary closure.

*Fig. 2.* Reentry procedure of patient in Fig. 1. (a) Buccal aspect of the augmented region. (b) Horizontal bone augmentation. (c) Screws and pins removal and implants placement. (d) Buccal bone width from the implant shoulder. (e) Primary flap closure. (f) Implants submerged healing.

*Fig. 3.* CBCT assessment of patient in Fig. 1. (a) Baseline CBCT essential for inclusion. (b) CBCT 24 weeks after augmentation. (c) Pre and post-operative CBCT matching (augmented area in white). (d) Volumetric delimitation and quantification of the augmented region.

*Fig. 4.* Second stage surgery of patient in Fig. 1. (a) Vestibular depth reduction after augmentation and implant placement. (b) Partial thickness and apical repositioned flap. (c) Implant abutment connection and CMX placement. (d) Implant loading.

*Fig. 5.* Complications. (a) Major complication requiring CXBB removal. (b) Dehiscence type 1 requiring a secondary augmentation procedure. (c) Dehiscence type 2 leading to a posterior implant loss. (d) Dehiscence type 4 after second stage surgery deriving in to implants loss.



Tables

Table 1. Study chart and follow-up.

Procedure	Enrolment	Surgery	Follow-up			Re-entry	Follow-up V6		Second stage	Implant loading
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Days	-60 to -1	0	14±4				14±4		14±4 V8	
Weeks				4±1	13±2	26+4		13±4		18±4 V6
Adverse events	Continuously									

V6: Time from visit 6; V9: Time from visit 9

## Tables

**Table 2. Clinical alveolar crest assessment, secondary augmentation and implant placement**

Patient	CBW Baseline (mm) 0 weeks	Number of blocks	CBW Reentry (mm) 26 weeks	CBW Gain (mm)	NSA	Implant	Site(s) of Implant(s)
1	3.1	2	5.7	2.6	No	Yes	34-36
2	3.75	2	6.5	2.75	No	Yes	45-46
3	3.5	1	7.5	4	No	Yes	36
4	2	1	6.5	4.5	No	Yes	46
5	2.5	3	6	3.5	No	Yes	44-46
6	3.5	2	-	-	Yes	No	-
7	3	2	7.55	4.55	No	Yes	11-13
8	2.85	2	6.75	3.9	Yes	Yes*	13-15
9	2.35	2	4.50	2.15	Yes	Yes*	23-26
10	2.9	1	-	-	Yes	No	-
11	2	2	7.60	5.6	No	Yes	11-21
12	2.6	1	6.20	3.6	No	Yes	21
13	2.75	4	7.87	5.12	No	Yes	44-42-32-34
14	2.25	2	9.35	7.1	No	Yes	45-46
15	3.5	1	7.8	4.4	No	Yes	36
Mean/ %	2.83	1.85	6.90	4.12**	Yes: 26.7% No: 73.3%	Yes: 86.7% No: 13.3%	
SD	0.57		1.22	1.32			
95% IC	2.43; 3.12		6.17; 7.64	3.32; 4.93			
SS				p<0.01			

**CBW** = clinical bone width; **NSA** = need of contouring or secondary augmentation;

**SD** = standard deviation; **SS** = statistical significance.

\* Implant placement was possible simultaneous to contouring.

\*\* Mean clinical gain width excluding patient 6 and 10 due to dehiscence type 1.

Tables

Table 3. Complications (i.e. dehiscence, secondary augmentation, implant loss).

Patient	Major complication	Dehiscence	Dehiscence type*	Implant loss	PIR
1	No	No	0	No	-
2	No	Yes	2	Yes	Yes
3	No	No	0	No	-
4	No	No	0	No	-
5	No	No	0	Yes	Yes
6	No	Yes	1	-	-
7	No	Yes	4	No	-
8	No	No	0	No	-
9	No	Yes	2	No	-
10	Yes	-	-	-	-
11	No	No	0	No	-
12	No	No	0	Yes	No
13	No	Yes	4	Yes	Yes
14	No	No	0	No	-
15	No	No	0	No	-
Percentage	No: 94.3% Yes: 6.7%	No: 64.3% Yes: 35.7%	0: 64.3% 1: 7.1% 2: 14.3% 3: 0% 4: 14.3%	No: 69.2% Yes: 30.8%	No: 25% Yes: 75%

PIR = possibility of implant replacement prior to visit 10.

\*Dehiscence type: 0 (No dehiscence); 1 (Primary dehiscence);  
2 (Secondary dehiscence); 3 (Tertiary dehiscence); 4 (Late dehiscence)

## Tables

**Table 4.** Radiological alveolar crest assessment (Linear and volumetric)

Patient	RBW Baseline (mm)	RBW Re-entry (mm)	RBW Gain (mm)	RBW Volumetric (mm <sup>3</sup> )
1	3.2	5.8	2.6	377
2	3.9	6.8	2.9	415
3	3.6	8	4.4	474
4	3.6	7.2	3.6	335
5	2.5	6.1	3.6	418
6	3.2	-	-	-
7	3.1	7.9	4.8	327
8	2.9	7	4.1	305
9	2.5	4.6	2.1	229
10	2.8	-	-	-
11	2.1	7.6	4.5	358
12	2.5	6.1	3.6	378
13	2.8	8.1	5.3	498
14	2.5	9.6	7.1	511
15	3.6	8	4.4	388
Mean	2.98	7.13	4.15	386
SD	0.56	1.28	1.33	79
95% IC	2.79;3.27	6.36;7.91	3.34;4.96	338;434
SS	p<0.01			

**RBW** = radiological bone width 2 mm apical to the bone crest.

**SD** = standard deviation; **SS** = statistical significance.

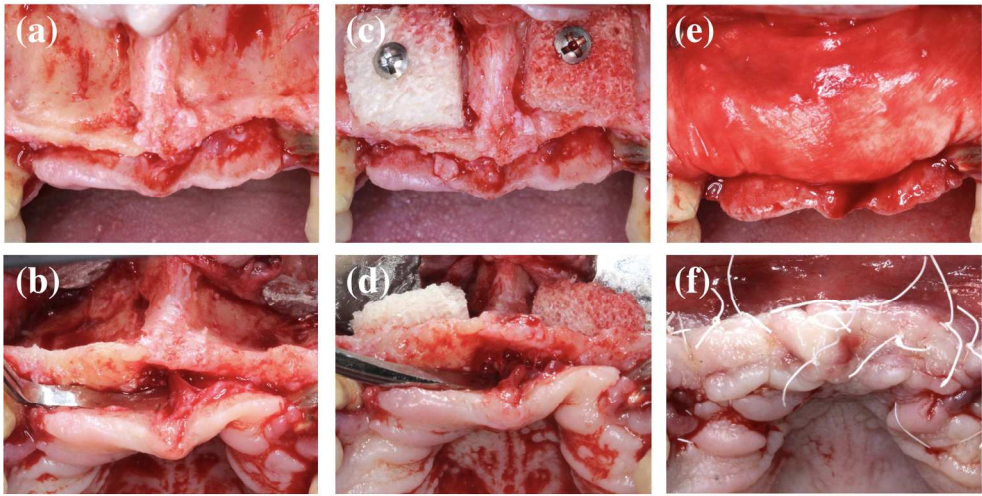


Fig. 1. Lateral bone augmentation of the alveolar crest (a) Atrophic ridge. (b) Perforations and adaptation of the cortical layer. (c) Shaping, pre-wetting and fixation of CXBB with titanium screws. (d) Horizontal contour and peripheral gap between CXBB and bone layer (e) Outlying DBBM filling and NBCM stabilized with pins (f) Tension-free primary closure.

669x344mm (72 x 72 DPI)

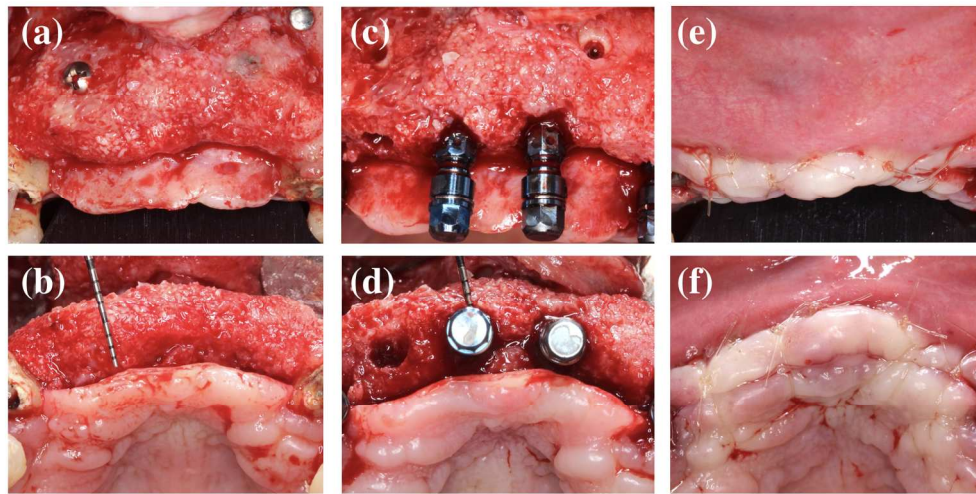


Fig. 2. Reentry procedure of patient in Fig. 1. (a) Buccal aspect of the augmented region. (b) Horizontal bone augmentation. (c) Screws and pins removal and implants placement. (d) Buccal bone width from the implant shoulder. (e) Primary flap closure. (f) Implants submerged healing.

672x347mm (72 x 72 DPI)

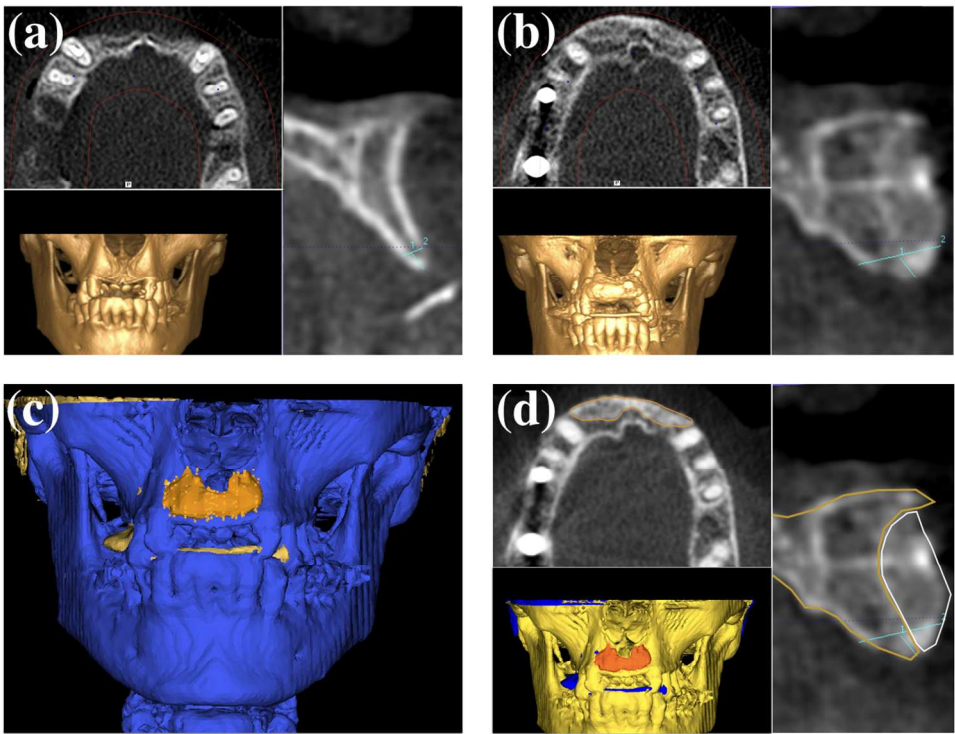


Fig. 3. CBCT assessment of patient in Fig. 1. (a) Baseline CBCT essential for inclusion. (b) CBCT 24 weeks after augmentation. (c) Pre and post-operative CBCT matching (augmented area in white). (d) Volumetric delimitation and quantification of the augmented region.

497x381mm (72 x 72 DPI)



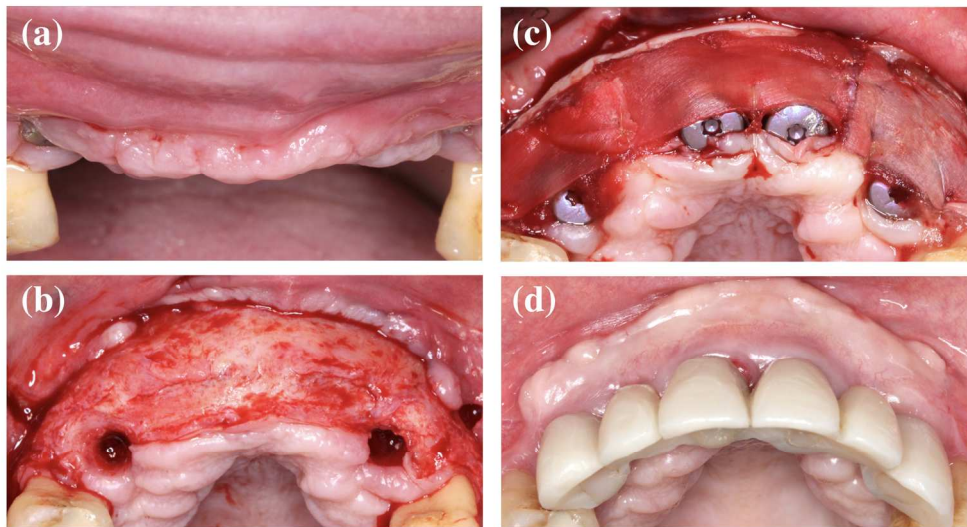


Fig. 4. Second stage surgery of patient in Fig. 1. (a) Vestibular depth reduction after augmentation and implant placement. (b) Partial thickness and apical repositioned flap. (c) Implant abutment connection and CMX placement. (d) Implant loading.

675x375mm (72 x 72 DPI)



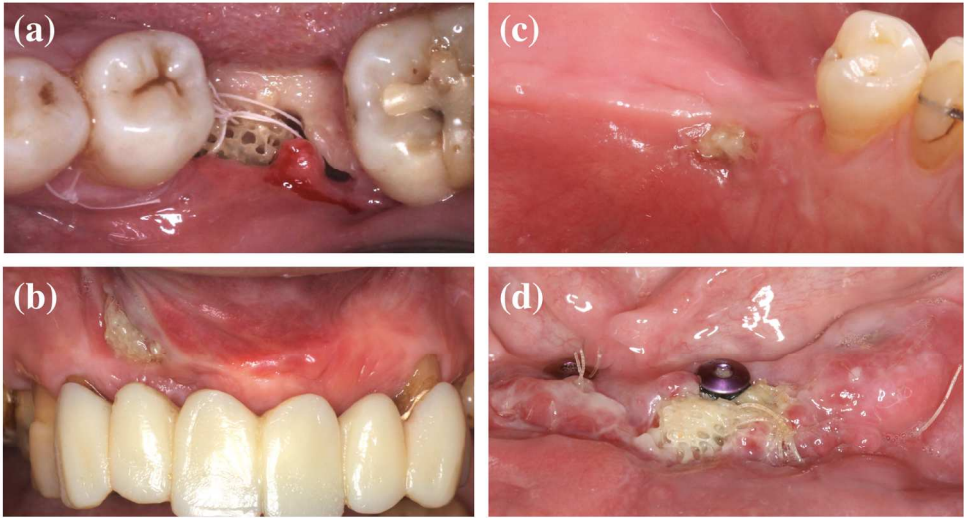


Fig. 5. Complications. (a) Major complication requiring CXBB removal. (b) Dehiscence type 1 requiring a secondary augmentation procedure. (c) Dehiscence type 2 leading to a posterior implant loss. (d) Dehiscence type 4 after second stage surgery deriving in to implants loss.

673x373mm (72 x 72 DPI)

# III

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

## **Estudio III**

### **Análisis histomorfométrico e inmuno-histoquímico de un bloque óseo colagenado xenogénico utilizado en aumento óseo lateral para la colocación diferida de implantes**

Ortiz-Vigón, A., Martinez-Villa, S., Suarez, I., Vignoletti, F., Sanz, M. (2017) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement. *International Journal of Implant Dentistry*. Submitted for publication (under review).

## **Resumen**

Las propiedades osteoconductoras de los injerto óseo en bloque de origen xenogénico colagenado (CXBB) permanecen inciertas. El objetivo de este estudio clínico de un solo brazo fue analizar los resultados histológicos de los bloques de CXBB utilizados como sustituto óseo para procedimientos de aumento óseo horizontal.

Se realizó un aumento óseo lateral a 15 pacientes con una reabsorción severa del proceso alveolar mediante la utilización de CXBB en bloque como sustituto óseo. Transcurridas 26 semanas de la intervención se realizaron las re-entradas para evaluar la anchura ósea para una adecuada colocación de implantes dentales y se tomaron dos muestras histológicas de cada paciente del lecho de los implantes. Una se procesó para seccionarla y pulirla y la otra se descalcificó para seccionarla, embebidas en metacrilato y parafina respectivamente. En las biopsias no descalcificadas se identificaron las proporciones relativas ocupadas por hueso, biomateriales y tejido blando. En las secciones decalcificadas se midieron las estructuras y células marcadas para osteopontina (OPN), fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), osteocalcina (OSC) y fosfatasa alcalina (ALP). Cinco de los quince pacientes tratados sufrieron una dehiscencia del tejido blando (33.3%). La anchura media en basal, medida en 13 pacientes, era de 2.78

mm (0.57 DE) y la anchura media en la re-entrada fue de 6.90 mm (1.22 DE), con un aumento medio de la anchura de la cresta de 4.12 mm (1.32 DE). Se obtuvieron 26 muestras histológicas de 13 pacientes.

El análisis histomorfométrico reveló una media del 26.90% (12.21 DE) de hueso vital mineralizado (MVB), 21.37% (7.36 DE) de CXBB residual, 47.13% (19.15 DE) de tejido conectivo no mineralizado y un 0.92% de DBBM.

El análisis inmuno-histoquímico reveló una gran cantidad de células y estructuras positivas para OPN con un 8.12% (4.73 DE), una menor proporción de células multinucleadas positivas para TRAP con un 5.09% (4.91%), un 4.09% (4.34 DE) de células positivas para OSC y una reducida cantidad de marcado inmunológico para ALP con un 1.63% (2 DE).

Mediante el uso de CXBB se consiguió un significativo aumento de la anchura de la cresta ósea permitiendo la colocación diferida de implantes en la mayoría de los pacientes tratados. En vista de los resultados histológicos y de la pérdida de implantes, se debe prestar especial atención a prevenir las dehiscencias del tejido blando cuando se utilice CXBB en atrofas severas de la cresta ósea.

**Palabras clave:** ensayo clínico, regeneración ósea, aumento de cresta alveolar, sustitutos óseos xenogénicos, heteroinjertos, histología, inmuno-histoquímica, implantes dentales.

# International Journal of Implant Dentistry

## Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>		
<b>Full Title:</b>	Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement	
<b>Article Type:</b>	Research	
<b>Section/Category:</b>	Surgery	
<b>Funding Information:</b>	Geistlich Pharma AG (10828-019)	Not applicable
<b>Abstract:</b>	<p><b>Background:</b> The osteoconductive properties of collagenated xenogeneic bone blocks (CXBB) remain unclear. The aim of this prospective single-arm clinical study was to assess the histological outcomes of CXBB blocks used as bone replacement grafts for lateral bone augmentation procedures.</p> <p><b>Methods:</b> In 15 patients with severe horizontal alveolar ridge resorption, lateral augmentation procedures were performed using CXBB as bone replacement grafts. Twenty-six weeks postoperatively a re-entry procedure was performed to evaluate the bone width for adequate implant placement and two histological specimens were retrieved from each patient, one being processed for ground sectioning and the other for decalcified paraffin-included sections. In non-decalcified sections, the relative proportions occupied by bone, biomaterials and soft tissue present in the biopsies were identified. In de-calcified sections structures and cells positive for osteopontin (OPN), tartrate-resistant acid phosphatase activity (TRAP), osteocalcin (OSC) and alkaline phosphatase (ALP) were assessed.</p> <p><b>Results:</b> Soft tissue dehiscence occurred during the follow-up in 5 out of 15 patients (33.3%). The mean crest width at baseline was 2.78 mm (SD 0.57) and the mean crest width at re-entry was 6.90 mm (SD 1.22), with a mean ridge width increase of 4.12 mm (SD 1.32). Twenty-six bone biopsies were obtained from 13 patients. Histomorphometric analysis showed a mean of 26.90% (SD 12.21) of mineralized vital bone (MVB), 21.37% (SD 7.36) of residual CXBB, 47.13% (SD 19.15) of non-mineralized tissue and 0.92% of DBBM. The immunohistochemical analysis revealed a large number of OPN positive cells 8.12% (SD 4.73), a lower proportion of TRAP positive multinuclear cells 5.09% (SD 4.91), OSC positive cells 4.09% (SD 4.34), and a limited amount of ALP positive cells 1.63% (SD 2).</p> <p><b>Conclusions:</b> CXBB achieved significant horizontal crestal width allowing for staged implant placement in most of the patients. In light of the histological outcomes and implant failures, special attention must be placed to prevent soft tissue dehiscences when CXBB is used in severe atrophic alveolar crests.</p> <p><b>Keywords:</b> Clinical trial; Bone regeneration; Alveolar ridge augmentation; Xenogeneic bone substitutes; Heterografts; Histology; Immunohistochemistry; Dental implants</p> <p>Trial registration number: DRKS00005641 Date of registration: 10/04/2014</p>	
<b>Corresponding Author:</b>	Alberto Ortiz-Vigón Universidad Complutense de Madrid Facultad de Odontología SPAIN	
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>		
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Universidad Complutense de Madrid Facultad de Odontología	
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>		
<b>First Author:</b>	Alberto Ortiz-Vigón	
<b>First Author Secondary Information:</b>		

<b>Order of Authors:</b>	Alberto Ortiz-Vigón
	Sergio Martinez-Villa
	Iñaki Suarez
	Fabio Vignoletti
	Mariano Sanz
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Author Comments:</b>	
<b>Suggested Reviewers:</b>	<p>Frank Schwarz  frank.schwarz@me.com  Prof. Schwarz has a large experience and expertise in histological analysis and conducted the firts experimental and clinical research with the product analyzed in this research.</p>

# Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone blocks used for lateral bone augmentation in staged implant placement

*Alberto Ortiz-Vigón*

*Sergio Martinez-Villa*

*Iñaki Suarez*

*Fabio Vignoletti*

*Mariano Sanz*

**Short Title:** Histological outcomes of xenogeneic bone blocks in bone regeneration

**Corresponding Author:** *Mariano Sanz*

ETEP Research Group; Facultad de Odontología - Universidad Complutense de Madrid

Plaza Ramón y Cajal; 28040 Madrid (Spain)

Tel.: +34 913942010

e-mail: [marsan@ucm.es](mailto:marsan@ucm.es)



## Abstract

**Background:** The osteoconductive properties of collagenated xenogeneic bone blocks (CXBB) remain unclear. The aim of this prospective single-arm clinical study was to assess the histological outcomes of CXBB blocks used as bone replacement grafts for lateral bone augmentation procedures.

**Methods:** In 15 patients with severe horizontal alveolar ridge resorption, lateral augmentation procedures were performed using CXBB as bone replacement grafts. Twenty-six weeks postoperatively a re-entry procedure was performed to evaluate the bone width for adequate implant placement and two histological specimens were retrieved from each patient, one being processed for ground sectioning and the other for decalcified paraffin-included sections. In non-decalcified sections, the relative proportions occupied by bone, biomaterials and soft tissue present in the biopsies were identified. In de-calcified sections structures and cells positive for osteopontin (OPN), tartrate-resistant acid phosphatase activity (TRAP), osteocalcin (OSC) and alkaline phosphatase (ALP) were assessed.

**Results:** Soft tissue dehiscence occurred during the follow-up in 5 out of 15 patients (33.3%). The mean crest width at baseline was 2.78 mm (SD 0.57) and the mean crest width at re-entry was 6.90 mm (SD 1.22), with a mean ridge width increase of 4.12 mm (SD 1.32). Twenty-six bone biopsies were obtained from 13 patients. Histomorphometric analysis showed a mean of 26.90% (SD 12.21) of mineralized vital bone (MVB), 21.37% (SD 7.36) of residual CXBB, 47.13% (SD 19.15) of non-mineralized tissue and 0.92% of DBBM. The immunohistochemical analysis revealed a large number of OPN positive cells 8.12% (SD 4.73), a lower proportion of TRAP positive multinuclear cells 5.09% (SD 4.91), OSC positive cells 4.09% (SD 4.34), and a limited amount of ALP positive cells 1.63% (SD 2).

**Conclusions:** CXBB achieved significant horizontal crestal width allowing for staged implant placement in most of the patients. In light of the histological outcomes and implant failures, special attention must be placed to prevent soft tissue dehiscences when CXBB is used in severe atrophic alveolar crests.

**Keywords:** Clinical trial; Bone regeneration; Alveolar ridge augmentation; Xenogeneic bone substitutes; Heterografts; Histology; Immunohistochemistry; Dental implants

## Background

Different techniques and grafting materials have been used for the horizontal reconstruction of deficient alveolar processes before implant placement, resulting in different degrees of predictability and clinical outcomes [1]. Among the grafting materials, particulated xenografts have been extensively studied in both experimental and clinical studies and when combined with porcine-derived natural collagen membranes have resulted in predictable clinical and histological outcomes [2]. This combined treatment has shown to be safe and efficacious in horizontal ridge augmentations resulting in regenerated bone with similar implant survival rates when compared to implants placed in pristine bone and demonstrating a low degree of morbidity and a low rate of post-operative complications [3, 4]. However, in clinical situations with severe bone resorption of the alveolar process, which results in non-self-containing bone defects, the use of particulate bone replacement grafts with its inherent weak structural stability may limit the predictability of the regenerative therapy [5, 6]. In these cases dental implants are usually placed staged to the lateral bone augmentation procedure and autogenous bone blocks have been the state of the art procedure, resulting in superior results mean horizontal bone gains when compared with guided bone regeneration with particulate bone grafts [4, 7, 8]. The use of bone blocks, however, has been associated with increased surgical time, morbidity [9, 10] and a higher frequency of post-operative complications [11, 12]. Moreover, the availability for harvesting bone blocks is limited intraoral [13, 14] and these bone replacement grafts may suffer a high degree of bone resorption during healing [15].

To overcome these limitations, the use of xenogeneic bone grafts as an alternative to autogenous bone blocks has been proposed [16]. Recently, a new equine-derived bone graft consisting of a collagenated xenogeneic bone block (CXBB) was evaluated in preclinical studies [17, 18], demonstrating to be safe and attaining superior ridge augmentation and better graft integration when compared to other xenogeneic bone blocks. Its performance in humans has been recently tested on 10 patients where these xenogeneic bone blocks were placed in single-tooth alveolar bone defects [19]. Clinically, a mean horizontal gains of  $3.88 \pm 1.75$  mm was reported and the histological outcomes resulted in a homogeneous new bone formation within the CXBB. These results were concordant with a recent histological study also reporting that equine bone grafts were biocompatible and underwent advanced remodelling at the time of implant placement [20]. Although this preliminary evidence on the performance and histological behaviour

of equine bone blocks seems promising, there is still limited information when used in staged horizontal bone augmentation of large osseous defects. It was, therefore, the aim of this prospective study to evaluate the histological outcomes of CXBB blocks used for lateral bone augmentation in large alveolar horizontal defects of at least two teeth.

## Methods

### Study design

The present manuscript reports the histological outcomes of a prospective single arm study evaluating the safety and clinical performance of CXBB blocks when used as replacement bone grafts for lateral bone augmentation prior to staged implant placement. The results of the clinical and radiographic outcomes have been reported in a previous publication [21].

### Experimental product information

The CXBB bone graft used (Geistlich Bio-Graft<sup>®</sup>, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) was a collagenated bone substitute material of equine origin, presented in a block form with dimensions of 10 x 10 x 5 mm in height, length and width, respectively. This biomaterial is considered as a class III medical device according to the Medical Device Directive 93/42 EECs' definition (rule 8 implantable, resorbable device) and 17 (animal origin) in annex IX CE certificate G7 11 04 39446 050 for Geistlich Bio-Graft<sup>®</sup>, issued in June 2011.

### Outcomes Variables

The study design and follow-up visits have been summarized in Figure 1. The primary outcome of this study was to assess the performance of the CXBB by measuring the final crestal ridge width after 6 months of healing and evaluating its appropriateness for implant placement and the occurrence of adverse effects during healing.

Furthermore, the histological outcomes of this xenogeneic bone replacement graft were evaluated by harvesting a core biopsy of the regenerated area immediately before implant placement (after 6 months of healing), as well as the implant survival of those implants placed in the regenerated bone.

### Surgical procedure and Clinical Measurements

The surgical placement of the CXBB blocks and the clinical evaluation has been

described in detail in a previous publication [21]. In brief, severe alveolar horizontal bone deficiencies were isolated after rising full-thickness mucoperiosteal flaps. Once the horizontal width of the alveolar crest was measured 2 mm below the crest with a bone calliper bone blocks were fixed titanium osteosynthesis screws allowing for a stable contact between the block graft and the underlying bone. The spaces between the bone block and the surrounding bone were filled with DBBM particles (Geistlich Bio-Oss®, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) and covered with a native collagen membrane (CM) (Geistlich Bio-Gide®, Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) fixed to the underlying bone with titanium tacks (FRIOS Fixation-Set®, SYMBIOS, Mainz, Germany). The muco-periosteal flaps were then coronally advanced and sutured achieving a tension-free primary closure (Fig. 2).

### **Bone biopsies harvesting procedure**

Twenty-six weeks after the regenerative procedure the patient returned for the re-entry intervention for placement of dental implants. After raising full-thickness flaps, the augmented area was exposed and horizontal crestal width measurements were performed. Then the surgeon evaluated the bone availability and if implant placement was considered possible, a core bone biopsy was harvested with the use of a trephine, replacing the first drill of the implant bed preparation (2 mm diameter and 10 mm length, Hager & Meisinger® Neuss, Germany).

The retrieved trephine containing the bone biopsy was irrigated with saline to remove the blood and was introduced in a tube containing 10% formalin solution, which was coded and stored until processing. Commercially available titanium dental implants were inserted in accordance with manufacturer guidelines and after eight weeks of healing, fixed screwed-retained prosthetic restorations were placed (Fig. 3).

### **Histological processing**

One biopsy per patient was processed for ground sectioning according to the method described by Donath and Breuner (1982). In brief, the specimens including the trephines were fixed in neutral-buffered formalin, stored in compartment biopsy cassettes and appropriately coded for identification. Once fixed the blocks containing the trephines were dissected, dehydrated with ascending alcohol grades and embedded in a light-curing resin (Technovit 7200 VLC; Heraeus-Kulzer, Wehrheim, Germany). At least two

longitudinal sections of each core biopsy were grounded and reduced to a thickness of approximately 40 microns using Exakt cutting and grinding equipment (Exakt Apparatebau, Norderstedt, Germany). All the sections were stained using the Levai-Laczko technique [22].

The second biopsies were processed for decalcification, included in paraffin, stained with hematoxyline-eosine (H-E) and further processed for immune-histochemical analysis. The biopsies were fixed overnight in 4% neutral buffered formalin. Decalcification was achieved by immersing the specimens in 1mM EDTA solution and then embedded in paraffin following standard procedures. Semi-thin sections of 4- $\mu$ m-thick were obtained and stained with hematoxyline-eosine (H-E).

For the immunohistochemical analysis, the semi-thin sections were incubated over night with primary antibodies at 4°C (Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, Calif., USA). The antibody dilutions used were: Alkaline Phosphatase (ALP) 1:100, Osteopontin (OPN) 1:100, Osteocalcin (OSC) 1:100, and Ttrate resistant acid phosphatase (TRAP) 1:100.

## **Histological analysis**

### *Qualitative analysis*

The obtained semi-thin sections were evaluated with a motorized (Märzhäuser, Wetzlar-Steindorf, Germany) light microscope connected to a digital camera and a PC-based image-capture system (BX51, DP71, Olympus Corporation, Tokyo, Japan). Photographs were obtained at x5 and x20 magnifications (Fig. 4).

### *Histomorphometric analysis*

From the obtained images, areas within the biopsies occupied by bone, biomaterial and soft tissues were identified using a pen computer (Cintiq companion, Wacom, Düsseldorf, Germany), coloured (Photoshop, Adobe, San José, CA, USA) and digitally measured using an automated image-analysis system (CellSens, Olympus Corporation) (Fig. 5).

### *Immunohistochemical analysis*

The obtained histological sections were observed in a light microscope using 5x magnification. In the centre of each trephine biopsy, a rectangular region of interest (ROI) with a size of 30000000 to 32000000 pixels was defined and standardized

1 photographs were obtained. The intensity of the antibody staining in the images was  
2 analysed using the software ImageJ, which by evaluating the antibody staining intensity  
3 in the area of interest allows for assessing quantitatively the specific marker (*ImageJ®*,  
4 *IHC Profiler plugin*). With this tool, the specimens were categorized into four groups:  
5 High Positive (HP) Positive (P) Low Positive (LP) Negative (N). To reduce false  
6 positives, only the HP and P values were considered for evaluating the percentage of  
7 positiveness for each immunohistochemical marker (Fig. 6).  
8  
9

### 10 11 12 **Statistical analysis**

13 Data were entered into an Excel (Microsoft Office 2011) database and proofed for entry  
14 errors. The software package (IBM SPSS Statistics 21.0; IBM Corporation, Armonk, NY,  
15 USA) was used for the analysis. A subject level analysis was performed for each outcome  
16 measurement reporting data as mean values, standard deviations, medians, 95%  
17 confidence intervals (CI), and frequencies. Shapiro–Wilk goodness-of-fit tests were used  
18 to assess the normality and distribution of data. Descriptive analysis of the histological  
19 and immunohistochemical outcomes was carried out by reporting means and standard  
20 deviations and comparisons between these histological outcomes between patients with  
21 subsequent implant loss versus patients with successful implant outcomes were evaluated  
22 using the paired sample t-test or U-Mann-Whitney if the distributions were non-  
23 normalized. Results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35

## 36 **Results**

37 Twenty-eight CXBB blocks were placed in 15 patients that fulfilled the selection criteria  
38 (12 women and 3 men) with a mean age of 54.5 (SD 8.34).  
39  
40  
41  
42  
43

### 44 **Clinical results**

45 The detailed clinical and radiographical outcomes have been reported previously [21]. In  
46 brief, one patient suffered from a major adverse event leading to removal of the graft  
47 material three days after the regenerative procedure and another one refused to proceed to  
48 implant placement after suffering an early dehiscence also leading to a complete removal  
49 of the graft. From the remaining 13 patients completing the study, the alveolar ridge  
50 width augmented from a mean 2.78 mm (SD 0.55) at baseline to 6.90 mm (SD 1.22) at  
51 re-entry, resulting in a statistical significant mean alveolar crest width gain of 4.12 mm  
52 (SD 1.32).  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

Although soft tissue dehiscence, with different degrees of graft exposure, occurred at different time points in 5 out of 15 patients (33.3 %) (Fig. 8), 24 implants were placed in 13 patients. Table 1 depicts the data on survival rates at the time of loading. Three implants were lost in 3 patients at the time of abutment connection, and one patient presenting very narrow ridge at baseline ( $< 2$  mm) lost all the implants. Nevertheless, all implants could be replaced without additional grafting procedure.

### **Histological observations**

Histological biopsies from 13 patients were harvested and processed for histological analysis. The histomorphology of the healed CXBB bone grafts evidenced in most of the samples newly formed mineralized vital bone, as well as residual collagenated xenogeneic bovine bone, bone marrow and non-mineralized connective tissue (Fig. 5). Residual CXBB appeared to be integrated with the new bone, which had grown within the graft trabecules. CXBB and DBBM were identified only by the presence of empty lacunae and cement lines separating the graft from the parent bone. In four of the specimens analysed, minimal or no signs of new bone formation were appreciated, being the predominant histological picture an inflammatory infiltrate with neutrophils and macrophages associated with tissue destruction (Fig. 4b).

### **Histomorphometrical results**

The results from the histomorphometric measurements are depicted in Table 2. Bone biopsies were composed by 21.37% (SD 7.36) of residual CXBB, 26.90% (SD 12.21) of mineralized vital bone (MVB), 47.13% (SD 19.15) of non-mineralized tissue and 0.92% of DBBM (Fig 5b). Biopsies from patients that lost their implants had a statistical significant lower amount of MVB ( $p=0.01^u$ ) and a statistical significant larger proportion of connective tissue ( $p=0.02^l$ ) (Table 4). Furthermore, although no statistically significant correlation was observed between presence of soft tissue dehiscence and specific histomorphological outcomes, a tendency towards a low amount of new bone was observed in the specimens from patients where the bone graft had been exposed ( $p=0.06$ ).

### **Immunohistochemical results**

Results from the immune-histochemical analysis are presented in table 3. A large number of OPN positive cells were observed in most of the tissue samples (Fig 6a.). Similarly,

1 TRAP positive multinuclear cells (osteoclasts) were also observed mainly in contact with  
2 the residual CXBB (Fig 6b.). More limited amounts of OSC positive cells (mature  
3 osteoclast) were observed (Fig 6c.) whereas ALP positive cells (osteoblast) were mainly  
4 detected on the surface of the newly formed woven bone and in proximity of vascular  
5 units (Fig. 6d). The newly formed bone in close contact with the CXBB remnants showed  
6 signs of modelling and remodelling. When the correlation between the  
7 immunohistochemical results and implant loss was investigated, a statistically significant  
8 correlation between implant loss and number of OSC positive cells was observed (2%  
9 *versus* 8.78%  $p=0.02^u$ ) (Table 4).  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16

## 17 Discussion

18 The purpose of this investigation was to evaluate histologically and  
19 immunohistochemically the behavior of CXBB blocks when used for staged lateral bone  
20 augmentation in severe human horizontal residual bone defects. Six months after the  
21 regenerative intervention using the CXBB blocks, the mean increase in bone width was  
22 4.12 mm and hence, this outcome allowed for the placement of dental implants in 11 out  
23 of 15 patients (73,3%). These results were concordant with the reported weighted mean  
24 width increases (3.90 mm (SD 0.38)) from a recent systematic review evaluating intraoral  
25 autogenous bone blocks [4]. These results were also similar to those reported with the use  
26 of allogeneic bone blocks (4.50 mm (SD 1.3)) [23] or with those from a pilot study using  
27 the same CXBB xenogeneic bone blocks for the staged regeneration of single tooth bone  
28 defects (Schwarz, et al. 2016). In this study on 8 patients the mean crestal width gain was  
29 3.88 mm (SD 1.75) and implant placement was feasible in 8 out of 10 (80%) patients at  
30 re-entry, [19].  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44

45 To the best of our knowledge, the present investigation represents the first study reporting  
46 histomorphometric and immunohistochemical outcomes of the use of CXBB blocks for  
47 regenerating atrophic alveolar bone in humans. The healing after 26 weeks was  
48 characterized in most of the samples by newly formed mineralized vital bone containing  
49 viable osteocytes, as well as bone marrow and non-mineralized connective tissue. This  
50 new bone was observed in intimate contact with the residual CXBB. The percentages of  
51 mineralized vital bone, bone marrow, and connective tissue were 26.9%, 26.2% and  
52 25.1% respectively. Similar proportions have been reported with the use of allogeneic  
53 blocks [23, 24]. With autogenous bone blocks the relative tissue composition attained  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



was 25.1% of vital bone, 18.1% of soft tissue and 56.7% of necrotic bone [25]. Similarly, [26] reported 57.75% of non-vital bone when using autogenous bone blocks. In the present investigation CXBB was present in 21.4% of the samples after 26 weeks of healing, what is in agreement with previous studies reporting histological outcomes of other xenogeneic bone replacement grafts placed for the regeneration of extraction sockets [27, 28]. In this indication, the percentage of residual graft was 39.8% and 33.4%, respectively.

When correlating the clinical results and the histological outcomes, there was a positive association between the presence of soft tissue dehiscence with CXBB blocks exposure and a diminished amount of new mineralized bone ( $p=0.06$ ). This lower amount of new bone within the xenogeneic graft suggests a lack of full graft integration and diminished vascular supply, what may have caused the soft tissues dehiscence. Similarly, the biopsies from patients that lost their implants had a statistical significant lower amount of MVB and a statistical significant larger proportion of connective tissue, what suggests that there is a direct relationship between the primary healing of the bone replacement graft, its integration with native bone and its healing to provide a biological base for dental implants to osseointegrate. These results corroborate the importance of minimal trauma during surgery, establishment of primary implant stability and avoidance of infection and micromotion during healing as key prerequisites for achieving dental implant osseointegration [29, 30]. In fact, the high incidence of early implant loss (29.2%) reported in this clinical study, is clearly higher when compared with epidemiological data from Sweden reporting early implant loss in 4.4% of patients and 1.4% of implants [31]. The delayed bone proliferative phase has also been described associated with other bone replacement grafts for bone regeneration [32] and with demineralized bovine bone mineral (DBBM) in the healing of fresh extraction sockets [33].

A high incidence of soft tissue dehiscence and implant failures has been reported in patients receiving fresh frozen allogeneic bone grafts for reconstructing severe alveolar atrophies (36.8% incidence of dehiscence and 31.5% incidence of implant loss) [34] and 21% of implant loss [35], respectively. With the use of equine bone blocks, a previous publication reported total removal of the graft in 50% of the patients and in 20% of them the implants failed [36].

1 The immune-histochemical results reported expression of osteopontin mainly at the  
2 border between mineralized vital bone (MVB) with CXBB, what coincides with findings  
3 from previous reports [37-39]. Alkaline phosphatase (ALP) is considered as an early  
4 osteoblast differentiation marker [40]. ALP positive cells were detectable, in all  
5 specimens on the periphery of MVB, associated to areas of new bone formation. This  
6 observations were also reported on a clinical study on guided bone regeneration (GBR)  
7 [40], as well as through the evaluation of the healing of particulate xenogeneic bone  
8 grafts (DBBM) [28]. Experimental research using immune-histochemical analysis for  
9 comparing early bone remodelling between autografts and allografts has reported  
10 comparable behavior for osteoprotegerin (OPG), alkaline phosphatase (ALP), collagen 1  
11 (COL1), osteopontin (OPN) and osteocalcin (OSC), although an increased activity of  
12 tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) was seen in allogenic bone grafts [41]. In this  
13 investigation TRAP, which is a specific enzyme present in large quantities at the  
14 osteoclasts edge expressing bone resorption, was present in high proportions in all the  
15 analyzed samples. Conversely, OSC (bone matrix protein), predominantly synthesized by  
16 osteoblasts, has a fundamental role in bone formation (mineralization) and resorption [42].  
17 Experimental studies have demonstrated the role of OSC during the early healing phases  
18 of osseointegration of dental implants [43]. In the present investigation a statistical  
19 significant correlation between higher levels of OSC and implant loss was found. This  
20 association could be explained by a greater activity of bone remodelling in these  
21 situations of deficient mineralization [44].

22 This prospective single-arm study has clear limitations to evaluate the efficacy of this  
23 bone regenerative intervention, since there is not a control group [45]. However, this  
24 investigation has shown an excellent clinical performance and histological outcomes  
25 when CXBB blocks were used for lateral bone augmentation and their healing occurred  
26 without soft tissue dehiscence.

## 27 **Conclusions**

28 Within the limitations of this clinical study we may conclude that the use of CXBB in  
29 combination with DBBM particles and a native bilayer collagen membrane for staged  
30 lateral bone augmentation in severe atrophic alveolar crests achieved significant  
31 horizontal crestal width allowing for secondary implant placement in most of the patients.  
32 Histological analysis and implant survival records indicate that special attention must be

paid to prevent soft tissue dehiscence.

### **List of abbreviations**

Collagenated xenogeneic bone block (CXBB)  
Cone Beam Computed Tomography (CBCT)  
Deproteinized bovine bone mineral (DBBM)  
Native collagen membrane (CM)  
Osteopontin (OPN)  
Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)  
Osteocalcine (OSC)  
Alkaline phosphatase (ALP)  
Etiology and Therapy of Periodontal Diseases (ETEP)

### **Ethics approval and consent to participate**

The study was conducted, recorded and reported in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000 and 2008 and prior to the commencement, the ethics committee of the Clinical San Carlos Hospital, Madrid, Spain, approved the protocol and informed consent forms under the registration number 13/404-P. This study was conducted in the ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group at the University Complutense of Madrid (Spain) from 11 of December 2013 to 12 of September 2016. All the investigators were trained on ISO-GCP standard before study start and on all study procedures during the site initiation visit by the sponsor. A clinical monitor of the sponsor in accordance with ISO 14155:2011 monitored this study. This study was performed in accordance with national regulations on ordinary care trials with CE marked medical devices within their intended use as well as with national regulations on data protection: Circular No. 07/2004, Decree 414/1996, DPA 15/1999, Royal Decree 1720/2007.

### **Consent for publication**

Not applicable.

### **Availability of data and materials**

Data supporting our findings can be found in Complutense University data base.

## Competing interests

Alberto Ortiz-Vigón, Sergio Martinez-Villa, Iñaki Suarez, Fabio Vignoletti and Mariano Sanz, declare that they have no conflict of interests.

## Funding

This study was partially supported through a research contract between Geistlich Pharma AG and the University Complutense of Madrid

## Authors' contributions

This study has involved the direct participation of the following investigators whom we propose as authors in this manuscript.

Alberto Ortiz-Vigón: Protocol design, surgical procedures, histological analysis, critical data analysis and writing the manuscript.

Sergio Martinez-Villa: Immunohistochemical analysis.

Iñaki Suarez: Patient's follow-up and data collection.

Fabio Vignoletti: Protocol design and manuscript edition.

Mariano Sanz: Protocol design, manuscript writing and editing.

## Acknowledgements

We wish to acknowledge the dedication and scientific advise of Prof. Dr. Tord Berglundh on the histological analysis as well as the diligent work in processing the histological samples to Estela Maldonado for the immunohistochemistry and Fernando Muñoz for the histomorphometry. The work of Esperanza Gross on the statistical analysis is highly acknowledged.

## Authors' information

*Alberto Ortiz-Vigón, Sergio Martinez-Villa,  
Iñaki Suarez, Fabio Vignoletti, Mariano Sanz\*.*

Section of Periodontology, Faculty of Odontology,

University Complutense of Madrid, Madrid, Spain

Etiology and Therapy of Periodontal Diseases (ETEP)\* Research Group.

## References

1. Sanz M, Vignoletti F. Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dent Mater*. 2015;31:640-7.
2. Benic GI, Hammerle CH. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology* 2000. 2014;66:13-40.
3. Beretta M, Cicciu M, Poli PP, Rancitelli D, Bassi G, Grossi GB, et al. A Retrospective Evaluation of 192 Implants Placed in Augmented Bone: Long-Term Follow-Up Study. *J Oral Implantol*. 2015;41:669-74.
4. Sanz-Sanchez I, Ortiz-Vigon A, Sanz-Martin I, Figuero E, Sanz M. Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of dental research*. 2015;94:128S-42S.
5. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 1997;8:117-24.
6. Mir-Mari J, Wui H, Jung RE, Hammerle CH, Benic GI. Influence of blinded wound closure on the volume stability of different GBR materials: an in vitro cone-beam computed tomographic examination. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:258-65.
7. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2009;24 Suppl:218-36.
8. Troeltzsch M, Troeltzsch M, Kauffmann P, Gruber R, Brockmeyer P, Moser N, et al. Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016;44:1618-29.
9. von Arx T, Hafliger J, Chappuis V. Neurosensory disturbances following bone harvesting in the symphysis: a prospective clinical study. *Clinical Oral Implants Research*. 2005;16:432-9.
10. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*. 2014;7 Suppl 2:S203-17.
11. Cordaro L, Torsello F, Morcavallo S, di Torresanto VM. Effect of bovine bone and collagen membranes on healing of mandibular bone blocks: a prospective randomized controlled study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22:1145-50.
12. Aloy-Prosper A, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M. The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: a systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2015;20:e251-8.
13. Cremonini CC, Dumas M, Pannuti C, Lima LA, Cavalcanti MG. Assessment of the availability of bone volume for grafting in the donor retromolar region using computed tomography: a pilot study. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*. 2010;25:374-8.
14. Nkenke E, Weisbach V, Winckler E, Kessler P, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J, et al. Morbidity of harvesting of bone grafts from the iliac crest for preprosthetic augmentation procedures: a prospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;33:157-63.
15. Cordaro L, Amade DS, Cordaro M. Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clinical Oral Implants Research*. 2002;13:103-11.
16. Araujo MG, Sonohara M, Hayacibara R, Cardaropoli G, Lindhe J. Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. *J Clin Periodontol*. 2002;29:1122-31.
17. Schwarz F, Ferrari D, Balic E, Buser D, Becker J, Sager M. Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: a feasibility study in dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21:904-12.

18. Benic GI, Thoma DS, Munoz F, Sanz Martin I, Jung RE, Hammerle CH. Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clinical Oral Implants Research*. 2016;27:567-76.
19. Schwarz F, Mihatovic I, Ghanaati S, Becker J. Performance and safety of collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A monocenter, prospective single-arm clinical study. *Clinical Oral Implants Research*. 2016.
20. Di Stefano DA, Gastaldi G, Vinci R, Cinci L, Pieri L, Gherlone E. Histomorphometric Comparison of Enzyme-Deantigenic Equine Bone and Anorganic Bovine Bone in Sinus Augmentation: A Randomized Clinical Trial with 3-Year Follow-Up. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2015;30:1161-7.
21. Ortiz-Vigón A, Suarez I, Martinez-Villa S, Sanz-Martín I, Sanz M. Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clin Oral Implants Res*. 2017;Under review.
22. Jenó L, Geza L. A simple differential staining method for semi-thin sections of ossifying cartilage and bone tissues embedded in epoxy resin. *Mikroskopie*. 1975;31:1-4.
23. Dias RR, Sehn FP, de Santana Santos T, Silva ER, Chaushu G, Xavier SP. Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2016;27:39-46.
24. Nissan J, Marilena V, Gross O, Mardinger O, Chaushu G. Histomorphometric analysis following augmentation of the posterior mandible using cancellous bone-block allograft. *J Biomed Mater Res A*. 2011;97:509-13.
25. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Pereira LA, Marcantonio E, Jr., Wenzel A. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts--a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. *Clin Oral Implants Res*. 2015;26:747-52.
26. Acocella A, Bertolai R, Colafranceschi M, Sacco R. Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2010;38:222-30.
27. Carmagnola D, Adriaens P, Berglundh T. Healing of human extraction sockets filled with Bio-Oss. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:137-43.
28. Milani S, Dal Pozzo L, Rasperini G, Sforza C, Dellavia C. Deproteinized bovine bone remodeling pattern in alveolar socket: a clinical immunohistological evaluation. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:295-302.
29. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res*. 2003;14:251-62.
30. Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, Stadlinger B. Osseointegration--communication of cells. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23:1127-35.
31. Derks J, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Larsson M, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: early and late implant loss. *Journal of dental research*. 2015;94:44S-51S.
32. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Faeda RS, Pereira LA, Marcantonio E, Jr. Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25:226-33.
33. Araujo MG, Linder E, Lindhe J. Bio-Oss collagen in the buccal gap at immediate implants: a 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2011;22:1-8.
34. Chiapasco M, Colletti G, Coggiola A, Di Martino G, Anello T, Romeo E. Clinical outcome of the use of fresh frozen allogeneic bone grafts for the reconstruction of severely resorbed alveolar ridges: preliminary results of a prospective study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2015;30:450-60.

35. Deluiz D, Santos Oliveira L, Ramoa Pires F, Reiner T, Armada L, Nunes MA, et al. Incorporation and Remodeling of Bone Block Allografts in the Maxillary Reconstruction: A Randomized Clinical Trial. *Clinical implant dentistry and related research*. 2017;19:180-94.
36. Pistilli R, Felice P, Piatelli M, Nisii A, Barausse C, Esposito M. Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology*. 2014;7:153-71.
37. Araujo MG, Liljenberg B, Lindhe J. Dynamics of Bio-Oss Collagen incorporation in fresh extraction wounds: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21:55-64.
38. Lindhe J, Araujo MG, Bufler M, Liljenberg B. Biphasic alloplastic graft used to preserve the dimension of the edentulous ridge: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24:1158-63.
39. Galindo-Moreno P, Hernandez-Cortes P, Aneiros-Fernandez J, Camara M, Mesa F, Wallace S, et al. Morphological evidences of Bio-Oss(R) colonization by CD44-positive cells. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25:366-71.
40. Stucki U, Schmid J, Hammerle CF, Lang NP. Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stages of guided bone regeneration. A descriptive histochemical study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2001;12:121-7.
41. Hawthorne AC, Xavier SP, Okamoto R, Salvador SL, Antunes AA, Salata LA. Immunohistochemical, tomographic, and histological study on onlay bone graft remodeling. Part III: allografts. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24:1164-72.
42. Patti A, Gennari L, Merlotti D, Dotta F, Nuti R. Endocrine actions of osteocalcin. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:846480.
43. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants: preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18:481-8.
44. Becker K, Drescher D, Honscheid R, Golubovic V, Mihatovic I, Schwarz F. Biomechanical, micro-computed tomographic and immunohistochemical analysis of early osseous integration at titanium implants placed following lateral ridge augmentation using extracted tooth roots. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28:334-40.
45. Berglundh T, Giannobile WV. Investigational clinical research in implant dentistry: beyond observational and descriptive studies. *Journal of dental research*. 2013;92:107S-8S.

## Tables

**Table 1.** Clinical and histomorphometry assessments (ie. dehiscences, mineralized bone, CXBB, bone marrow, connective tissue and Implant lost).

Patient	Soft tissue dehiscence	Mineralized bone (%)	CXBB (%)	Bone marrow (%)	Connective tissue (%)	Implant lost
1	No	22.56	25.26	15,443	36.03	No
2	Yes	0	28.49	0,000	71.50	Yes
3	No	30.39	21.10	14,248	33.24	No
4	No	31.59	21.79	13,982	32.62	No
5	No	41.44	11.90	17,259	25.88	Yes
6	Yes	39.41	5.88	54,461	0	No
7	No	24.31	13.21	32,813	26.84	No
8	Yes	26.19	21.09	52,714	0	No
9	No	23.39	30.18	39,455	6.96	No
10	No	17.73	15.79	26,590	39.88	Yes
11	Yes	12.95	27.09	10,104	48.83	Yes
12	No	37.45	21.37	35,035	3.89	No
13	No	42.31	28.35	29,129	0	No
%	Yes: 30.76 No: 69.23	26.90	20.89	26.24	25.05	Yes: 30.76 No: 69.23
Median		26.19	21.37	26.59	26.84	
SD		12.21	7.35	16.43	22.07	
IR		18.28	13.22	23.13	36.01	
95% CI		19.52;34.28	16.44;25.33	16.31;36.18	11.71;38.39	

CXBB: Collagenated xenogenic bovine bone; SD: Standard deviation; IR: Interquartile range; CI: Confidence interval

**Table 2.** Quantitative histological analysis

Tissue type	Mean	Standard deviation	Median	CI 95%
Mineralized bone	2802230.99	1264535.85	3069613.26	2038079.6-3566382.3
Connective tissue	2722808.46	2772112.68	3098073.51	1047637.5-4397979.3
Bone Marrow	2866168.22	2041001.79	2186915.92	1632803.1-4099533.2
CXBB	2351480.43	1238762.14	2390117.38	1602903.9-3100056.9
DBBM	89855.86	121624.18	20403.77	16359.1-163352.6



**Table 3. . Immunohistochemical markers proportions (ie. TRAP, OPN, ALP and OSC).**

Patient	TRAP (%)	OPN (%)	ALP (%)	OSC (%)
1	12.36	4.86	3.73	5.79
2	11.68	14.81	0.44	11.17
3	11.01	13.01	0.16	0.72
4	2.05	8.60	4.49	0.95
5	1.81	15.71	0.34	7.63
6	3.21	11.38	1.67	2.81
7	0.22	2.92	0.515	2.92.
8	0.97	9.63	3.95	4.30
9	0.92	5.42	0.02	0.05
10	12.79	4.58	0.01	13.51
11	4.01	10.07	0.18	2.82
12	1.11	2.77	0.22	0.13
13	4.03	1.83	5.45	0.35
Mean	5.09	8.12	1.63	4.09
SD	4.91	4.73	2	4.34
95% IC	2.12;8.06	5.26;10.98	0.41;2.84	1.46;6.71

TRAP: Tartrate-resistant acid phosphatase; OPN: Osteopontin;  
ALP: alkaline phosphatase; OSC: Osteocalcine

**Table 4. Implant loss and tissue characteristics.**

Differentiated tissues	Implant lost (Yes/ No)	Mean	SD	Percentage	SD (%)	Significance ( $p < 0.05$ )
Mineralized Bone	No	<b>*3451415.45</b>	507423.09	<b>30.84</b>	7.39	$p=0.01^u$
	Yes	<b>1341565.96</b>	1265128.73	18.84	17.31	
Connective tissue	No	1861795.20	1925945.44	<b>*15.51</b>	16.15	$p=0.01^t$
	Yes	4660090.54	3690384.82	<b>46.52</b>	19.14	
Bone Marrow	No	<b>*3679989.06</b>	1872723.37	<b>*31.91</b>	15.49	$p=0.02^t$
	Yes	<b>1035071.33</b>	923600.68	<b>13.48</b>	11.24	
CXBB	No	2500514.51	1218016.09	20.92	7.46	$p=0.98^t$
	Yes	2016153.77	1401927	20.82	8.22	
TRAP	No	-	-	3.99	4.53	$p=0.24^u$
	Yes	-	-	7.57	5.47	
OPN	No	-	-	6.71	4.06	$p=0.11^t$
	Yes	-	-	11.29	5.11	
ALP	No	-	-	2.24	2.15	$p=0.09^u$
	Yes	-	-	0.24	0.18	
OSC	No	-	-	<b>*2</b>	2.05	<b>*p=0.02<sup>u</sup></b>
	Yes	-	-	<b>8.78</b>	4.65	

t: T de student; u: Mann-Whitney

## Figure legends

*Fig. 1. Study chart and follow-up visits.*

*Fig. 2. Lateral bone augmentation of the alveolar crest (a) Atrophic ridge. (b) Perforations and adaptation of the cortical layer. (c) Shaping, pre-wetting and fixation of CXBB with titanium screws. (d) Horizontal contour and peripheral gap between CXBB and bone layer (e) Outlying DBBM filling (f) CM stabilized with pins.*

*Fig. 3. Re-entry procedure of patient in Fig. 1. (a) Buccal aspect of the augmented region. (b) Horizontal bone augmentation. (c) Screws and pins removal and bone trephine sampling. (d) Implants placement and buccal bone width from the implant shoulder. (e) Primary flap closure. (f) Implants submerged healing.*

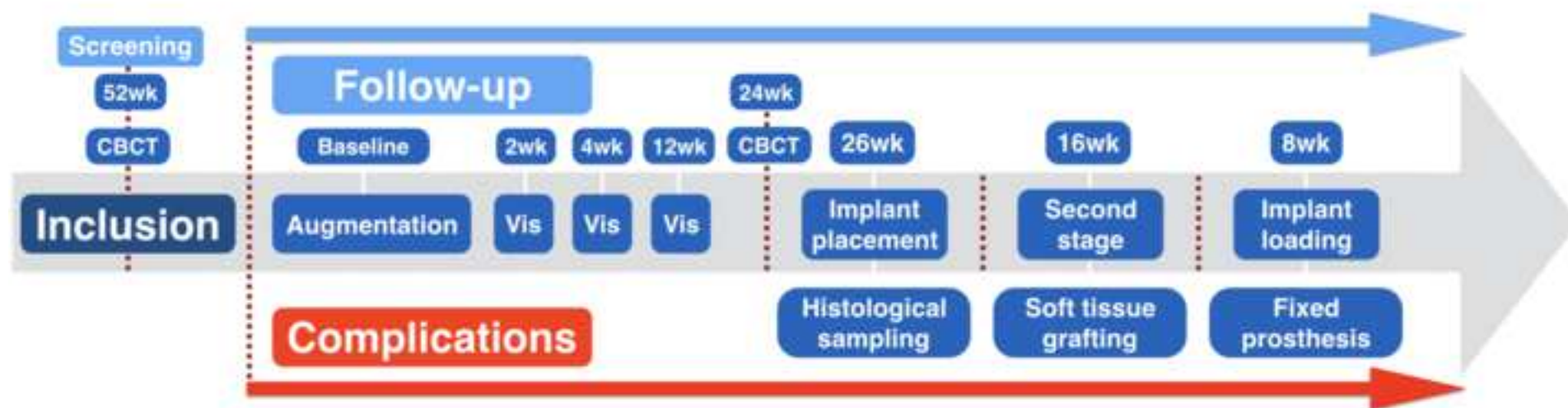
*Fig. 4. Histological samples. (a) CXBB control without implantation. (b) Histologic samples with acute inflammatory infiltration. (c) Histologic sample with limited remaining CXBB and large bone ingrowth.*

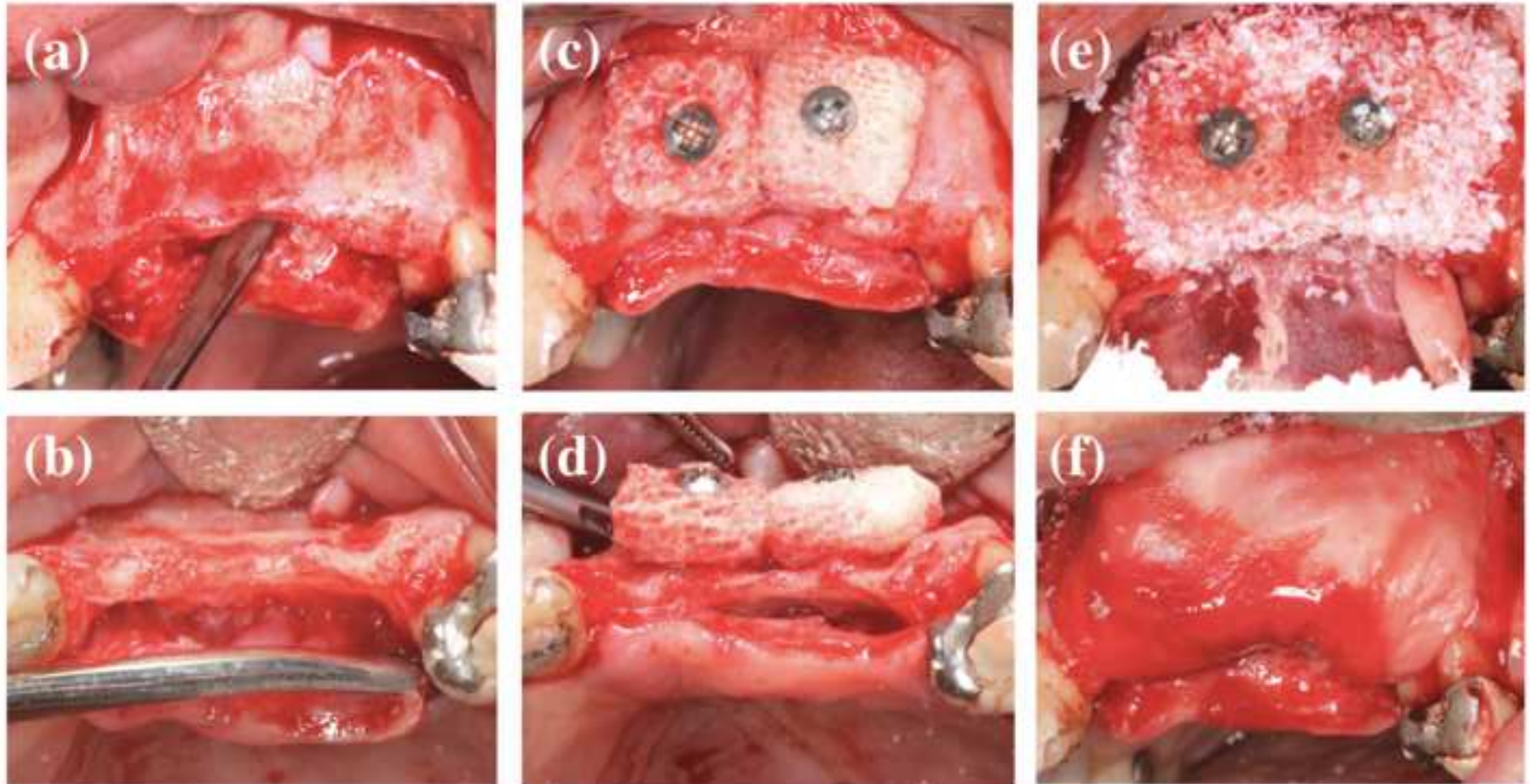
*Fig. 5. Histomorphometric analysis of the same sample. (a) Ground section stained with Levai-Laczko. (b) Tissue identification of the ROI. (c) Closer view (a) arrow pointing a cement line between new mineralized bone and CXBB. (d) closer view (b).*

*Fig. 6. Immunohistochemical analysis of slices from the same sample with four different markers. (a) TRAP. (b) OPN. (c) ALP. (d) OSC.*

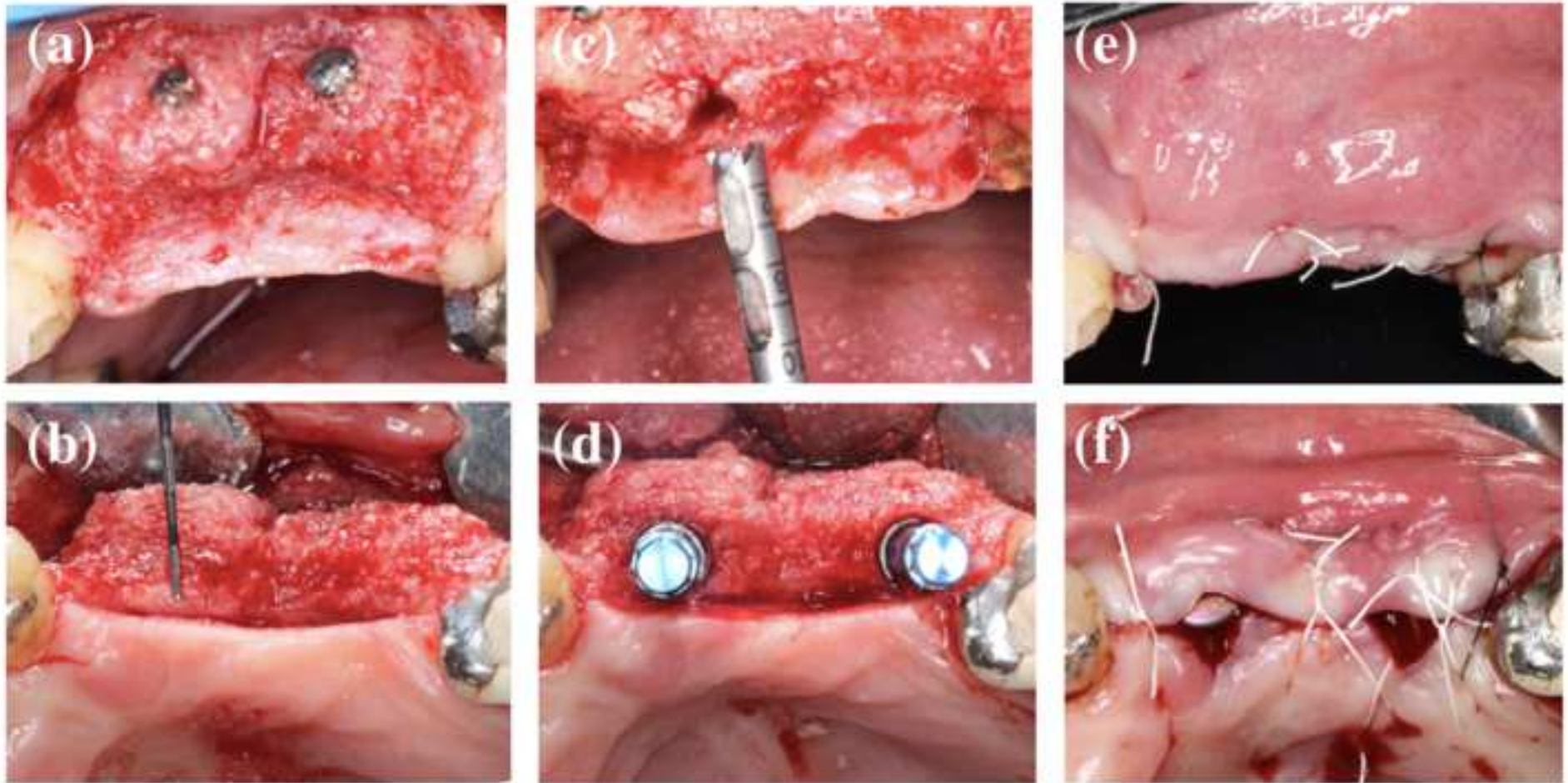
*Fig. 7. Second stage surgery of patient in Fig. 1. (a) Vestibular depth reduction after augmentation and implant placement. (b) Partial thickness and apical repositioned flap. (c) CMX healing and soft tissue dehiscence with CXBB exposure. (d) Dehiscence healing after re-contouring and buccal emergency profile. (e) Buccal aspect of the final restoration. (f) Buccal ridge contour.*

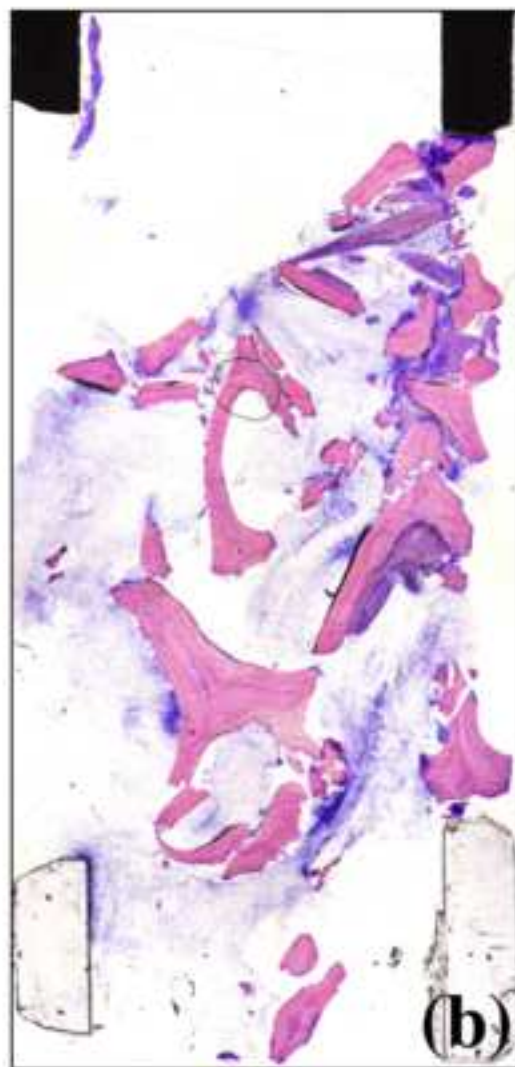
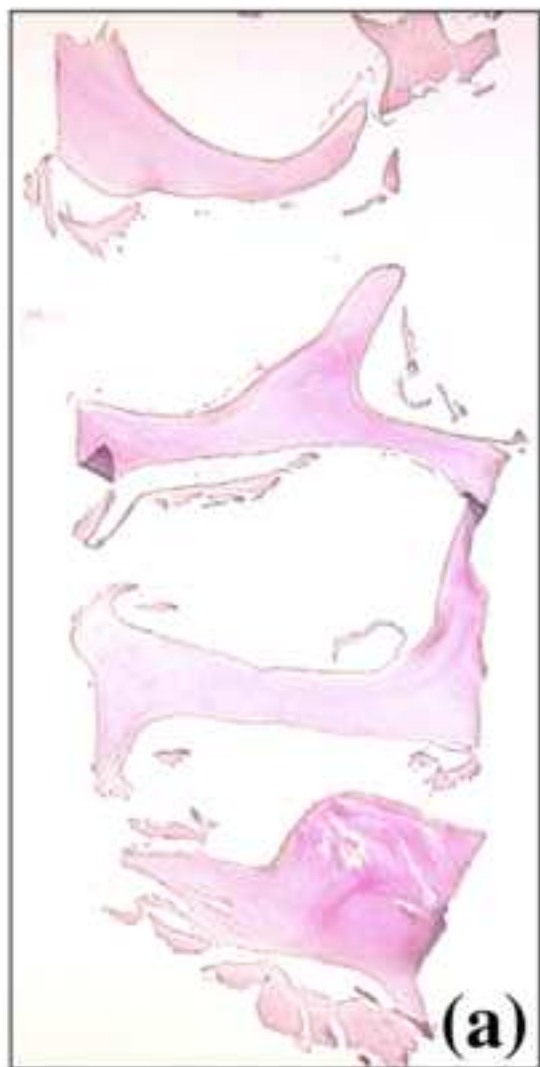
*Fig. 8. Soft tissue dehiscence (a) CXBB exposure 15 weeks after bone augmentation (b) after soft tissue augmentation and abutment connection. (c) after soft tissue augmentation and abutment connection deriving in to implant loss. (d) after soft tissue augmentation and abutment connection deriving in to implants loss.*

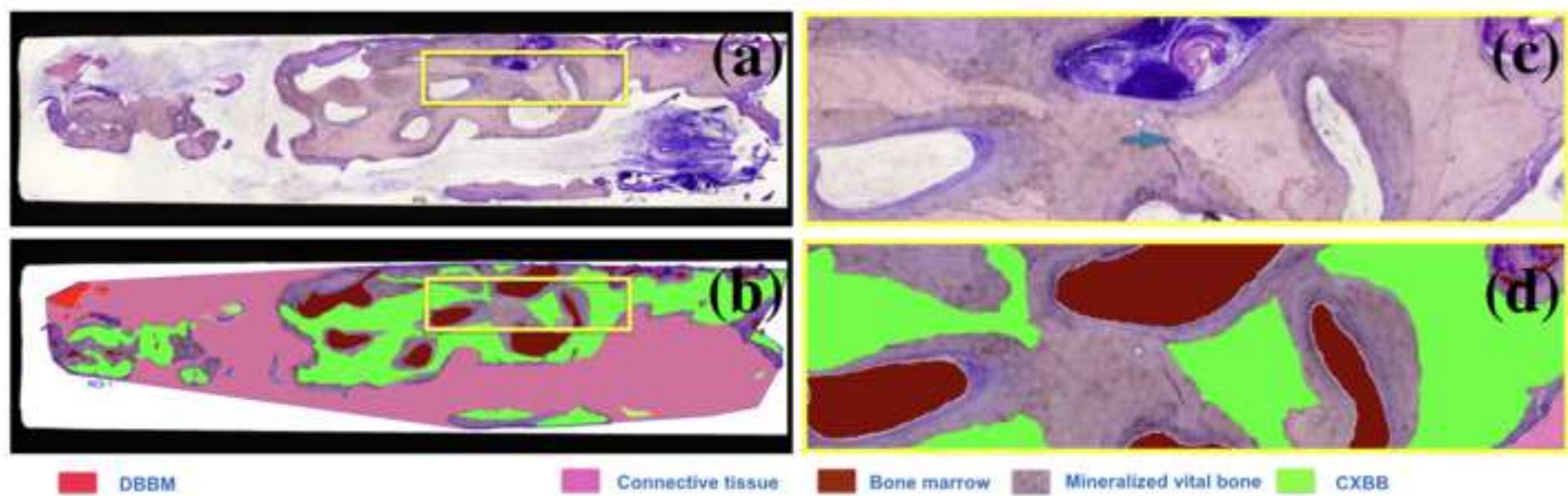




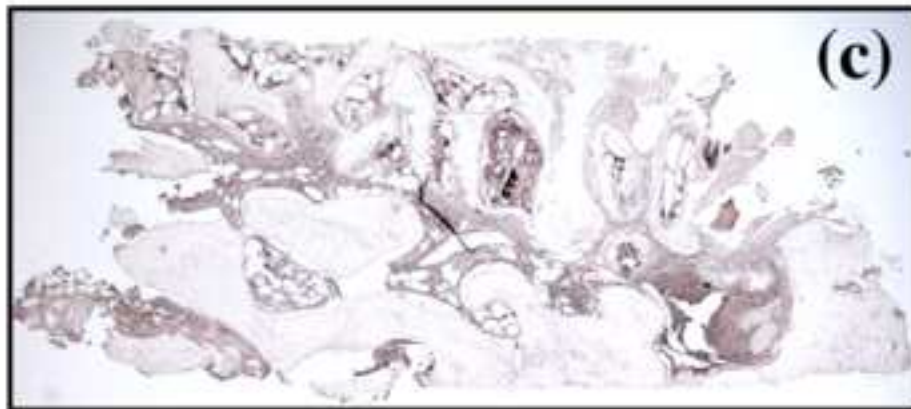
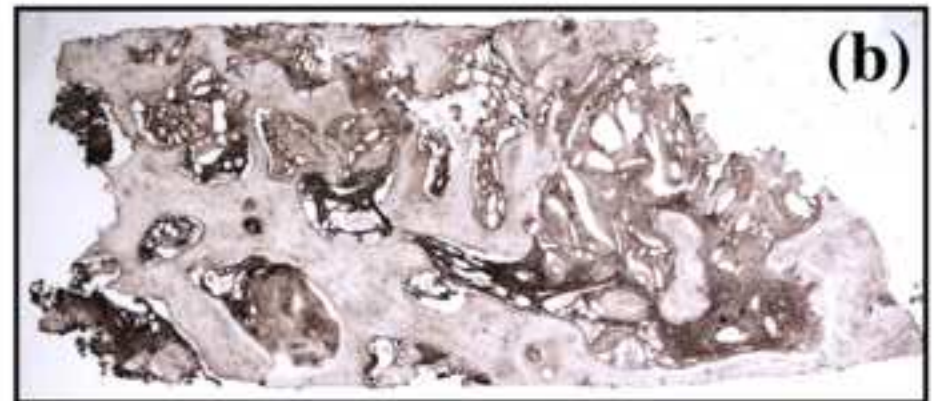














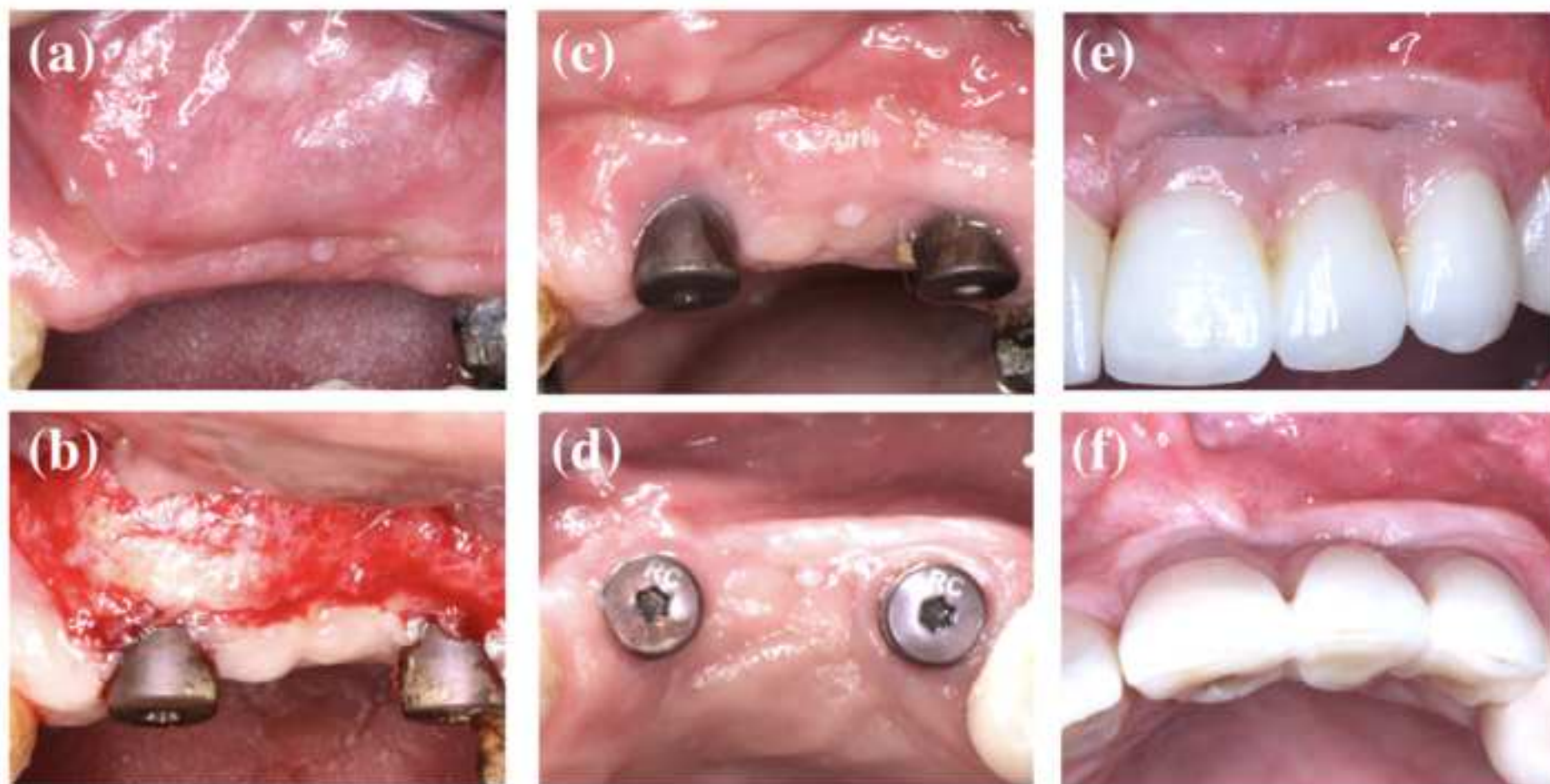
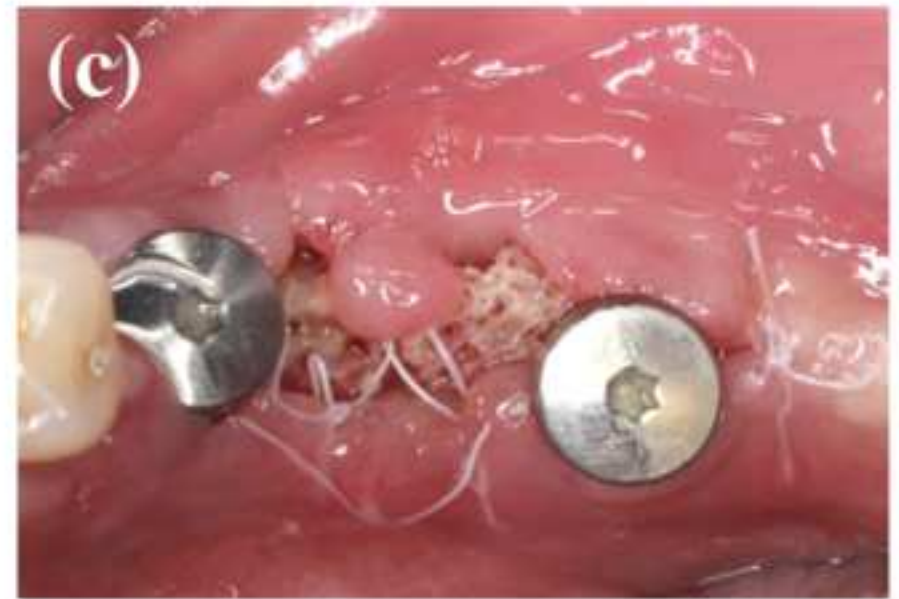


Figure 8





## Discusión

El objetivo principal del presente trabajo de investigación fue evaluar la eficacia clínica de los procedimientos de aumento óseo horizontal para la colocación de implantes dentales y analizar la seguridad y el comportamiento clínico e histológico de un procedimiento de aumento óseo lateral de la cresta atrófica mediante el uso de un injerto óseo en bloque colagenado de origen equino.

La hipótesis general que se planteó en un inicio fue que la utilización de sustitutos óseos como alternativa al hueso autólogo en procedimientos de aumento óseo lateral de la cresta edéntula atrófica, podría obtener resultados clínicos iguales o superiores, pero con una menor morbilidad y menos complicaciones.

Los resultados obtenidos en la revisión sistemática (Sanz-Sanchez, et al. 2015) y en el estudio clínico (Ortiz-Vigón, et al. 2017a) e histológico (Ortiz-Vigón, et al. 2017b), confirman la hipótesis planteada. La utilización de sustitutos óseos y membranas barrera reabsorbibles es eficaz para el aumento óseo horizontal de la cresta alveolar edéntula tanto para la colocación simultánea como diferida de implantes dentales.

### Eficacia del aumento óseo lateral

#### *Principales hallazgos*

Se incluyeron 46 publicaciones derivadas de 40 estudios clínicos que cumplían con los criterios de inclusión marcados a tal fin. Los resultados de la revisión sistemática indican que existe una alta variabilidad en términos de abordajes terapéuticos para el aumento óseo lateral además de la utilización de diferentes combinaciones de sustitutos óseos y membranas barrera. Dicha variabilidad conlleva que haya un limitado número de estudios en cada subgrupo lo que en ciertos casos no ha permitido realizar un correcto análisis estadístico.

Los principales hallazgos obtenidos tras el meta-análisis muestran que los procedimientos de aumento reducen de forma significativa la altura del defecto

en el abordaje simultáneo y permiten alcanzar una significativa ganancia horizontal en los procedimientos de colocación diferida de implantes. Además, todos los tipos de abordaje demostraron una elevada supervivencia y éxito de los implantes colocados en las localizaciones regeneradas (>95%) (Sanz-Sanchez, et al. 2015). Estos resultados concuerdan con las revisiones sistemáticas previas que reportaban resultados similares de supervivencia de los implantes colocados en lecho aumentado y aquellos que se colocaban en hueso prístino (95.8%-100% versus 97.3%-100%) (Al-Nawas & Schiegnitz 2014, Donos, et al. 2008, Hammerle, et al. 2002). Asimismo, los resultados sobre supervivencia de implantes en revisiones más recientes, se mantienen en la misma tónica sin hallar diferencias entre diferentes tipos de injertos y sustitutos óseos (96.9%-100%) (Aloy-Prosper, et al. 2015, Lutz, et al. 2015, Troeltzsch, et al. 2016). Sin embargo, el resultado más distintivo de esta revisión sistemática fue el obtenido mediante el análisis de la efectividad relativa de los diferentes procedimientos regenerativos en los cambios dimensionales del proceso alveolar, algo que no se había evaluado de forma sistemática hasta la fecha.

#### *Implante simultáneo a la regeneración*

En el abordaje simultáneo, la utilización de hueso autólogo particulado estaba considerado históricamente como el *gold-standard* de los injertos óseos para dehiscencias y fenestraciones. Sin embargo, los resultados de la revisión sistemática realizada muestran que el xenoinjerto particulado era el injerto óseo más utilizado obteniendo una reducción significativa de la altura de la dehiscencia periimplantaria de 4.42 mm de diferencia media ponderada. La mayor reducción se producía al combinar el xenoinjerto particulado con BMPs y cubrirlo con una membrana reabsorbible, aunque estos resultados se basan en un solo estudio con 10 pacientes (Jung, et al. 2003).

La utilización de membranas barrera en este tipo de procedimientos para cubrir el injerto óseo, demostró ser significativamente beneficioso para la reducción del defecto periimplantario, con una media de 4.99 mm versus 3.6 mm sin membrana. La mayor diferencia a favor de la utilización de membrana se halló al comparar la utilización de aloinjerto particulado cubierto con membrana con el mismo sustituto solamente (Park, et al. 2008). Estos resultados concuerdan con

los resultados clínicos a largo plazo obtenidos mediante la utilización de los principios de la regeneración ósea guiada (Buser, et al. 2013). Además, una reciente publicación ha demostrado la capacidad de las membranas reabsorbibles de colágeno de absorber factores de crecimiento (TGF- $\beta$ ) lo que podría contribuir adicionalmente a su función en la regeneración ósea guiada (Caballe-Serrano, et al. 2017). Sin embargo, la utilización de una membrana barrera reabsorbible para regeneración ósea lateral sin combinarla con un sustituto óseo no es justificable dado que este tipo de membranas tienen unas propiedades mecánicas limitadas y su colapso sobre la zona a regenerar limitaría significativamente el resultado de la regeneración (Sanz, et al. 2017).

Por otra parte, la utilización de membranas barrera puede conllevar un aumento de las complicaciones postquirúrgicas, fundamentalmente la exposición por dehiscencia del tejido blando, lo que puede comprometer los resultados de la regeneración. Los resultados de la revisión sistemática demostraron que al comparar los resultados de la regeneración en cuanto a reducción vertical de la dehiscencia había una diferencia (WMD) de 1.01 mm a favor de las localizaciones no expuestas (Sanz-Sanchez, et al. 2015). Estos resultados concuerdan con los publicados en una revisión sistemática previa a este respecto, en la que observaban que las localizaciones no expuestas tenían resultados significativamente mejores (seis veces superiores) que las que sufrían exposición (Machtei 2001).

#### *Implante diferido a la regeneración*

Con respecto al abordaje diferido, los resultados de la revisión sistemática mostraron que los injertos óseos en bloque son los más utilizados en este tipo de procedimientos, aunque sus resultados mejoran al combinarse con un xenoinjerto particulado. En los estudios comparativos los injertos óseos en bloque se han utilizado frecuentemente como el tratamiento control y comparado con diferentes combinaciones de injertos óseos en bloque, sustitutos óseos particulados y membrana barrera. Al evaluar el resultado del meta-análisis se observa una diferencia, no significativa, a favor de los injertos óseos autólogos en bloque de (WMD) 0.27 mm. En contra partida, los injertos autólogos en bloque tienen ciertos inconvenientes, fundamentalmente basados en la



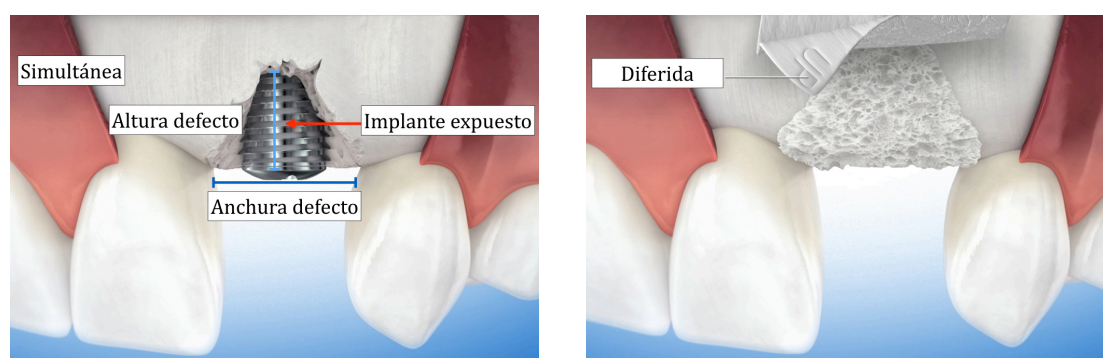
morbilidad que conlleva su toma, el tiempo invertido, la cantidad disponible de injerto y su variabilidad en la reabsorción durante la cicatrización (Cordaro, et al. 2002, Cremonini, et al. 2010, von Arx, et al. 2005). Aunque, existe evidencia que muestra que la utilización de un xenoinjerto óseo particulado y membranas barrer sobre los injertos óseos en bloque limitan dicha reabsorción (Cordaro, et al. 2011, De Stavola & Ortiz-Vigón 2017, De Stavola & Tunkel 2013). Los resultados de la revisión sistemática sostienen la hipótesis planteada y apoyan el uso de injertos óseos particulados sobre los bloques de hueso.

La incidencia de exposición de membranas por dehiscencias del tejido blando tiene un impacto negativo significativo sobre el resultado de la regeneración. Los resultados muestran que las localizaciones que no sufren exposición tienen una ganancia significativamente mayor (3.1 mm WMD) que las expuestas.

#### *Implante simultáneo versus diferido*

Al comparar los resultados obtenidos con la regeneración simultánea a la colocación de implantes en relación a la colocación diferida tras el aumento el meta-análisis mostró una ligera ventaja para los resultados obtenidos con el abordaje simultaneo (4.28 mm versus 3.90 mm WMD). No se debe tomar este dato como una máxima, dado que no es sencillo de interpretar porque la variable principal en las técnicas simultáneas es la reducción del defecto periimplantario y por el contrario en las técnicas diferidas es la ganancia en anchura.

Figura 5. Representación de la colocación de un implante dental con un defecto vestibular a regenerar versus la regeneración previa a la colocación del implante.



## Seguridad y eficacia de los sustitutos óseos en bloque

### *Principales hallazgos*

Trascurridos 6 meses tras el procedimiento de aumento con el CXBB se pudieron colocar implantes sin necesidad de re-contorneado o aumento secundario en 11 de los 15 pacientes intervenidos inicialmente (73.3%) con un aumento medio de la anchura de la cresta de 4.12 mm (1.32 DE). Estos resultados son comparables a los reflejados en la revisión sistemática con un aumento medio de la anchura de 3.90 mm (0.38 DE), en procedimientos de aumento con bloques autólogos y colocación diferida de implantes (Sanz-Sanchez, et al. 2015) y 4.50 mm (1.2mm) de media ponderada con bloques xenogénicos y alogénicos (Troeltzsch, et al. 2016). Así mismo, los resultados obtenidos se correlacionan con dos publicaciones recientes de aumento óseo horizontal para colocación diferida de implantes con unas ganancias medias de 4.50 mm (1.3 DS) con aloinjertos en bloque (Dias, et al. 2016) y de 3.88 mm (1.75 DS) con xenoinjertos colagenados en bloque (Schwarz, et al. 2016). Schwartz y cols. (2016) realizaron un estudio piloto en 10 pacientes tratados con CXBB reportando que en 8 pacientes con una anchura media basal de 4.38 mm (0.92 DS) obtuvieron una ganancia media de 3.88 mm (1.75 DS) y que en la reentrada pudieron colocar implantes a 8 de los 10 pacientes (80%). En el presente estudio se fue un paso más allá, tratando pacientes con atrofas severas del proceso alveolar partiendo de una anchura media de 2.78 mm (0.57 DS).

### *Seguridad y eficacia*

En términos de seguridad, una paciente sufrió una complicación mayor tres días después de la intervención con dolor agudo y dehiscencia del tejido blando con exposición del bloque. El dolor remitió a los dos días tras la remoción completa del bloque y la realización de un injerto autólogo de conectivo palatino. Esta paciente fue excluida del estudio y tras la realización de diversos análisis a alérgenos dio positivo a colágeno xenogénico. Los estudios en este campo reportan esta posibilidad hasta en un 3 % de la población (Marti, et al. 2015).

Una de las complicaciones más frecuentes durante la cicatrización de los injertos óseos de CXBB fue la dehiscencia del tejido blando con exposición del bloque



afectando a 5 pacientes (35.7% de los pacientes). Este tipo de complicaciones se resolvieron mediante el re-contorneado del bloque y dejando cicatrizar la zona por segunda intención. Otros estudios ha reportando incidencias similares de dehiscencias de un 37.5% combinando bloques autólogos con DBBM + NBCM (Cordaro, et al. 2011), 33.3% combinando bloques alogénicos con DBBM + NBCM (Dias, et al. 2016), 25% con bloques alogénicos solos (Spin-Neto, et al. 2014) y prácticamente el doble con un 70% con el mismo abordaje combinando bloques xenogénicos colagenados con DBBM + NBCM (Schwarz, et al. 2016).

La incidencia de dehiscencias también se correlacionó con la necesidad de re-contorneado y de aumento secundario dado que 3 de los 5 pacientes que sufrieron una dehiscencia necesitaron un aumento adicional. Estos datos se correlacionan con los publicados en la revisión sistemática en las que las localizaciones sin exposición en las que se colocaba un implante diferido tenían una ganancia media ponderada 3.1 mm mayor que las que sufrían exposición (Sanz-Sanchez, et al. 2015).

#### *Pérdida temprana de implantes*

La tasa de pérdida de implantes reportada en este estudio (29.2%) es significativamente más alta que la publicada en la literatura con implantes colocados simultáneos a la regeneración o en hueso regenerado (<5%) (Aloy-Prosper, et al. 2015, Sanz-Sanchez, et al. 2015, Troeltzsch, et al. 2016). Al analizar la distribución entre pacientes, 30.8% de los pacientes sufrieron una pérdida temprana de implantes pudiendo recolocarse nuevos implantes en todos los pacientes. Estas diferencias con las revisiones sistemáticas de aumento de la cresta ósea se pueden explicar por el complejo punto de partida clínico que presentaban los pacientes con un proceso alveolar con una severa reabsorción, con una anchura media de 2.83 mm. Además, al comparar este estudio con otros similares en relación a la severidad del defecto óseo se observan incidencias similares de pacientes con pérdida de implantes, de un 31.5% con aloinjerto fresco congelado en bloque (Chiapasco, et al. 2015), 21% con aloinjertos en bloque (Deluiz, et al. 2017) y del 20% con xenoinjertos en bloque de origen equino (Pistilli, et al. 2014). Por otra parte, esta pérdida temprana de implantes también se podría relacionar con las dehiscencias del tejido blando durante la

cicatrización y la contaminación bacteriana del CXBB, produciéndose así una alteración de la integración del injerto óseo (Gruber, et al. 2016).

#### *Diagnóstico radiológico y volumetría 3D*

Las variables clínicas y radiológicas medidas en el CBCT mostraron una elevada concordancia, lo que confirma la fiabilidad del método diagnóstico mediante CBCT y está en concordancia con las publicaciones previas al respecto (Jacobs & Quirynen 2014). En cuanto al análisis volumétrico, el presente estudio halla un aumento medio de 386 mm<sup>3</sup> (79 DE) que se correlaciona con publicaciones previas que analizaban este parámetro tras la utilización de aloinjertos óseos en bloque con un aumento medio de 529 mm<sup>3</sup> (275 DE) pero una mucho mayor desviación estándar que puede deberse a la heterogeneidad de los resultados por la utilización de aloinjertos óseos (Dias, et al. 2016).

## Histología de los sustitutos óseos en bloque

### *Principales hallazgos*

Hasta donde sabemos, la presente investigación es el primer estudio clínico que reporta resultados histomorfométricos e inmuno-histoquímicos sobre la utilización de CXBB para la regeneración del proceso alveolar atrófico en humanos. Tras 26 semanas de cicatrización la mayoría de las muestras histológicas se caracterizaban por la formación de nuevo hueso mineralizado vital con osteocitos en su interior, además de medula ósea y tejido conectivo no mineralizado. El nuevo hueso formado se observa generalmente en íntimo contacto con el CXBB residual. Los porcentajes relativos medios de nuevo hueso vital mineralizado, medula ósea y tejido conectivo fueron 26.9%, 26.2% y 25.1% respectivamente. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos mediante la utilización de aloinjertos en bloque para regeneración ósea (Dias, et al. 2016, Nissan, et al. 2011). En otro estudio en el que utilizaban injertos en bloque autólogos la composición relativa alcanzaba, entre las 24 y 32 semanas de cicatrización, un 25.1% de hueso vital, 18.1% de tejido blando y un 56.7% de injerto óseo necrótico remanente (Spin-Neto, et al. 2015). En esta misma dirección apuntan los resultados de otro estudio, con un 57.7% de hueso no vital tras la utilización de injertos óseos en bloque autólogos, con una elevada variabilidad entre pacientes (34.2%-80.5%) (Acocella, et al. 2010). En la presente investigación todas las muestras presentaban CXBB remanente en una proporción media del 21.4% tras 26 semanas de cicatrización. Estos resultados son comparables a los obtenidos, en estudios clínicos, mediante el relleno de alveolos post-extracción con xenoinjertos particulados entre un 33.4% y 39.8%, comprendiendo que el sustituto óseo utilizado es de otro origen (DBBM vs CXBB) y su formato no mantiene la trabeculación natural por lo que su densidad en el interior del alvéolo puede ser mayor (Carmagnola, et al. 2003)(Milani, et al. 2016).

### *Correlación histomorfométrica y clínica*

Al cotejar los resultados clínicos con los histológicos, se observa una asociación entre la incidencia de dehiscencias del tejido blando con exposición del CXBB y la menor cantidad de hueso nuevo mineralizado, con diferencias no estadísticamente significativas entre localizaciones con y sin dehiscencia ( $1.8 \times 10^6$  vs  $3.2 \times 10^6$  ( $p=0.06$ )). Esta menor proporción de hueso neoformado entre el xenoinjerto puede sugerir una integración parcial de este con una menor vascularización que ha podido causar la dehiscencia del tejido blando por decúbito sobre el injerto. Por otra parte, las biopsias de los pacientes que sufren una pérdida temprana de implantes mostraban una cantidad estadísticamente menor de hueso nuevo vital ( $1.3 \times 10^6$  vs  $3.5 \times 10^6$  ( $p=0.01^u$ )) y una proporción estadísticamente significativa mayor de tejido conectivo (15.5% vs 46.5% ( $p=0.01^v$ )). Estos resultados sugieren que hay una relación directa entre la cicatrización primaria del sustituto óseo, su integración con el hueso nativo e incorporación al lecho para proporcionar un lecho biológico que permita la osteointegración de los implantes dentales (Gruber, et al. 2016).

Además, los datos obtenidos corroboran la importancia de la reducción del trauma durante la cirugía, la estabilidad primaria de los implantes y la prevención de infecciones y micro-movimientos durante la cicatrización, como requisitos indispensables para la predictibilidad de la osteointegración (Berglundh, et al. 2003, Terheyden, et al. 2012). La incidencia de pérdida temprana de implantes reportada en este estudio (29.2% de implantes y 30.2% de los pacientes) es claramente superior al compararse con datos epidemiológicos de Suecia donde la tasa de pérdida temprana es del 1.4% de los implantes en el 4.4% de los pacientes (Derks, et al. 2015). Otros autores también han hallado un retraso en la fase proliferativa de la cicatrización ósea con otros sustitutos óseos para regeneración ósea (Spin-Neto, et al. 2014) y con DBBM en alveolos post-extracción (Araujo, et al. 2011). Esta dilación de la fase inflamatoria podría explicar la pérdida temprana de implantes por una osteointegración incompleta.

### *Correlación inmuno-histoquímica y clínica*

Los estudios experimentales han utilizado el análisis inmuno-histoquímico para poder diferenciar tipos celulares y sus grados de madurez en el análisis comparativo de la cicatrización de diferentes injertos óseos. Uno de estos estudios analiza la cicatrización temprana de aloinjertos y autoinjertos óseos mediante la detección de osteopontina (OPN), la fosfatasa alcalina (ALP), la osteocalcina (OSC), la osteoprotegerina (OPG) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) siendo esta última significativamente elevada en el aloinjerto (Hawthorne, et al. 2013).

El análisis inmuno-histoquímico de las muestras histológicas evidencia una expresión de osteopontina (OPN) principalmente entre el nuevo hueso vital mineralizado y el CXBB lo que coincide con otros hallazgos previamente publicados (Araujo, et al. 2010, Galindo-Moreno, et al. 2014, Lindhe, et al. 2013). Aunque la razón por la que el DBBM es tan resistente a la remodelación es incierta, parece que la su falta de proteínas extracelulares, como osteopontina, que propicia la unión de los osteoclastos mediante integrinas, podría ser una de las razones (Jensen, et al. 2015).

La fosfatasa alcalina (ALP) se considera un marcador temprano de diferenciación osteoblástica (Kusumbe, et al. 2014) y se ha detectado en todas las muestras, principalmente en la periferia del hueso nuevo mineralizado, asociada a áreas de neoformación ósea. Observaciones similares se reportaron en estudios clínicos de regeneración ósea guiada (Stucki, et al. 2001) y también, mediante el análisis de la cicatrización de partículas de DBBM en alveolos post-extracción (Milani, et al. 2016).

La presencia de (TRAP), molécula que expresa reabsorción ósea y vinculada a los osteoclastos, es una constante, en elevada concentración, en todas las muestras analizadas, lo que evidencia una elevada actividad osteoclástica controlada principalmente por los osteocitos (Xiong, et al. 2011).

La osteocalcina (OSC) es una proteína de la matriz ósea predominantemente sintetizada por los osteoblastos y tiene un rol fundamental en la mineralización ósea (Neve, et al. 2013). Un estudio experimental demostró el rol de la OSC en las fases iniciales de la osteointegración de los implantes dentales (Schwarz, et al. 2007). En el presente estudio, se halló una correlación estadísticamente

significativa entre los elevados niveles de OSC en las muestras e incidencia de pérdida temprana de implantes. Una relevante publicación demostró de forma experimental que la ausencia de osteocalcina conlleva un significativo aumento de la producción ósea sin alterar los procesos de remodelación ni mineralización del hueso (Ducy, et al. 1996). Por otra parte, esta asociación también se puede explicar por la elevada actividad de remodelación con un déficit en la mineralización como la hallada de forma experimental comparando bloques autólogos versus dientes tratados para aumento óseo lateral, con un 2.73% vs 6.71% de osteocalcina respectivamente (Becker, et al. 2017).

## Limitaciones

### *Revisión sistemática*

Al analizar los resultados se deben tener en consideración las limitaciones de la revisión sistemática. Uno de los factores a valorar es que no existe una estandarización en los métodos de medición en los diferentes estudios. Además el tiempo de cicatrización también era variable entre los estudios comparados. Por otra parte, pese a la estrategia estandarizada de búsqueda para responder a la pregunta PICO seleccionada es posible que no se haya incluido cierta literatura “gris” dado que las bases de búsqueda utilizadas no muestran este tipo de estudios.

A nivel metodológico es importante reseñar que el diseño del estudio ha tenido una evidente influencia en la magnitud del efecto dado que los resultados de las series de casos eran superiores que los de los estudios clínicos aleatorizados. El adecuado diseño para un estudio en implantología es crucial, en concreto, realizar ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados, seleccionando las variables adecuadas, para minimizar la sobre-estimación de los resultados clínicos y reducir el riesgo de sesgos (Sanz & Vignoletti 2014, Tonetti, et al. 2012). En la revisión se incluyeron series de casos además de ensayos clínicos aleatorizados lo que representa un sesgo en sí, pero se decidió así dado que solo había dos estudios clínicos aleatorizados de alta calidad considerados como de bajo riesgo de sesgo.

### *Estudio clínico y radiológico/volumétrico*

Una de las limitaciones más evidentes de este estudio clínico prospectivo es la falta de un control y la reducida muestra para analizar la efectividad de este tipo de procedimientos regenerativos (Berglundh & Giannobile 2013). Si bien, el objetivo de esta investigación era estudiar la seguridad y eficacia de este procedimiento mediante el análisis de la incidencia de complicaciones y efectos adversos y la subsiguiente colocación de implantes.

### *Estudio histomorfométrico e inmuno-histoquímico*

Entre otras limitaciones, este estudio toma las muestras histológicas humanas mediante una trefina en la localización ideal del implante. Esto implica que no es posible estandarizar dichas muestras ni tener una referencia que pueda aportar más información sobre el área analizada. Además solo se utilizan cuatro marcadores inmunológicos lo que limita las posibles correlaciones entre unos y otros o la posible actividad de otros tipos celulares. Aunque tratándose de un estudio en humanos el mero hecho de poder disponer de muestras histológicas ya es valioso y más aún si se trata de un nuevo producto.

## Implicaciones clínicas

Los resultados de la revisión sistemática indican que siempre que sea posible se deben priorizar aquellos tratamientos que conlleven una menor invasividad, un menor riesgo de complicaciones y alcancen el objetivo terapéutico en un menor tiempo.

Los resultados de estudio clínico, radiológico y volumétrico evidencia la posibilidad de utilizar sustitutos óseos en bloque para la colocación diferida de implantes, pero teniendo en consideración que, en caso de dehiscencia del tejido blando, el resultado del tratamiento se verá seriamente comprometido.

## Implicaciones para la futura investigación

De la revisión sistemática se puede inferir que hay una evidente necesidad de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y con un seguimiento a largo plazo para poder establecer unas adecuadas guías clínicas. Además, es necesaria la estandarización de los métodos de medición para poder analizar de forma fiable y reproducible los cambios dimensionales de la cresta alveolar. En este sentido, el desarrollo de nuevas tecnologías y medios digitales abre una prometedora vía para el análisis de los cambios en los tejidos duros y blandos.

Por otra parte, es necesario seguir investigando en el ámbito de los sustitutos óseos como alternativa de los injertos autólogos, en casos con atrofas severas, mediante estudios comparativos controlados para intentar mejorar la eficiencia de los tratamientos reconstructivos.

Las futuras investigaciones con muestras histológicas humanas deben considerar la utilización de las nuevas tecnologías disponibles como el micro-CT para poder disponer de más información (tridimensional) sobre las estructuras, proporciones y distribución de tejidos en las muestras.



Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

## Conclusiones

1. Los resultados de la revisión sistemática y meta-análisis mostraron que los procedimientos de aumento óseo lateral de la creta son efectivos en el tratamiento de las deficiencias alveolares de la creta tanto de forma simultánea como previa a la colocación de implantes dentales.
2. El meta-análisis mostró que, en el abordaje simultáneo, la utilización de sustitutos óseos particulados y membranas de barrera se asociaba a mejores resultados.
3. Para el abordaje diferido, la combinación de injertos óseos en bloque con particulado y membrana obtuvo los mejores resultados, aunque, se deben tener en consideración la morbilidad y las posibles complicaciones postquirúrgicas.
4. La utilización de CXBB en combinación con DBBM particulado y cubierto con una membrana de colágeno nativo bicapa para el aumento óseo lateral alcanza un aumento significativo de la anchura de la creta permitiendo la colocación diferida de implantes en la mayoría de los casos.
5. La incidencia de dehiscencias del tejido blando puede perjudicar ostensiblemente al resultado del tratamiento con implantes.
6. Es necesaria más investigación con injertos xenogénicos en bloque para hallar la indicación y el abordaje quirúrgico adecuados para el éxito del tratamiento de aumento.
7. El análisis histológico en combinación con la tasa de supervivencia de implantes evidencian la importancia de la cicatrización sumergida del CXBB y la relevancia de la prevención de las dehiscencias del tejido blando.



## Conclusions

1. The results from this systematic review and meta-analysis showed that lateral ridge augmentation procedures are effective in treating deficient alveolar ridges prior or simultaneously to the placement of dental implants.
2. Results from the meta-analysis showed, for the simultaneous approach, that the combination of bone replacement grafts and barrier membranes was associated with superior outcomes.
3. For the staged approach, the combination of bone blocks, particulated grafts, and barrier membranes provided the best outcomes, although the morbidity and advent of postoperative complications with this procedure should not be underestimated.
4. The use of CXBB in combination with DDBM particles and a native bilayer collagen membrane for staged lateral bone augmentation achieved significant horizontal crestal width allowing for secondary implant placement in the majority of the patients.
5. The occurrence of soft tissue dehiscence lesions may notably jeopardize the outcome of the subsequent implant therapy.
6. Further investigations are needed to identify the best indications and surgical approaches for the successful use of xenogeneic bone blocks in lateral bone augmentation procedures.
7. Histological analysis and implant survival records indicate that special attention must be paid to achieve submerged healing and to prevent soft tissue dehiscence.



# Bibliografía

- Acocella, A., Bertolai, R., Colafranceschi, M. & Sacco, R. (2010) Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J Craniomaxillofac Surg* **38**: 222-230.
- Ai-Aql, Z. S., Alagl, A. S., Graves, D. T., Gerstenfeld, L. C. & Einhorn, T. A. (2008) Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *Journal of Dental Research* **87**: 107-118.
- Al-Nawas, B. & Schiegnitz, E. (2014) Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Oral Implantol* **7 Suppl 2**: S219-234.
- Aloy-Prosper, A., Penarrocha-Oltra, D., Penarrocha-Diago, M. & Penarrocha-Diago, M. (2015) The outcome of intraoral onlay block bone grafts on alveolar ridge augmentations: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* **20**: e251-258.
- Alsaadi, G., Quirynen, M., Komarek, A. & van Steenberghe, D. (2007) Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol* **34**: 610-617.
- Araujo, M. G., Liljenberg, B. & Lindhe, J. (2010) Dynamics of bio-oss collagen incorporation in fresh extraction wounds: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* **21**: 55-64.
- Araujo, M. G., Linder, E. & Lindhe, J. (2011) Bio-oss collagen in the buccal gap at immediate implants: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res* **22**: 1-8.
- Araujo, M. G. & Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* **32**: 212-218.
- Araujo, M. G., Sonohara, M., Hayacibara, R., Cardaropoli, G. & Lindhe, J. (2002) Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. *J Clin Periodontol* **29**: 1122-1131.
- Asano, M., Yamaguchi, M., Nakajima, R., Fujita, S., Utsunomiya, T., Yamamoto, H. & Kasai, K. (2011) Il-8 and mcp-1 induced by excessive orthodontic force mediates odontoclastogenesis in periodontal tissues. *Oral Dis* **17**: 489-498.
- Becker, K., Drescher, D., Honscheid, R., Golubovic, V., Mihatovic, I. & Schwarz, F. (2017) Biomechanical, micro-computed tomographic and immunohistochemical analysis of early osseous integration at titanium implants placed following lateral ridge augmentation using extracted tooth roots. *Clin Oral Implants Res* **28**: 334-340.
- Benic, G. I. & Hammerle, C. H. (2014) Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontology 2000* **66**: 13-40.
- Benic, G. I., Thoma, D. S., Munoz, F., Sanz Martin, I., Jung, R. E. & Hammerle, C. H. (2016) Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clinical Oral Implants Research* **27**: 567-576.
- Berglundh, T., Abrahamsson, I., Lang, N. P. & Lindhe, J. (2003) De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clinical Oral Implants Research* **14**: 251-262.

- Berglundh, T. & Giannobile, W. V. (2013) Investigational clinical research in implant dentistry: Beyond observational and descriptive studies. *Journal of Dental Research* **92**: 107S-108S.
- Berglundh, T. & Lindhe, J. (1997) Healing around implants placed in bone defects treated with bio-oss. An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* **8**: 117-124.
- Bornstein, M. M., Halbritter, S., Harnisch, H., Weber, H. P. & Buser, D. (2008) A retrospective analysis of patients referred for implant placement to a specialty clinic: Indications, surgical procedures, and early failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* **23**: 1109-1116.
- Bosco, M. C., Puppo, M., Blengio, F., Fraone, T., Cappello, P., Giovarelli, M. & Varesio, L. (2008) Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration. *Immunobiology* **213**: 733-749.
- Bosshardt, D. (2014) Histology as a tool to evaluate the outcome of regenerative therapies. In: Giannobile wvl, lang np, tonetti ms, editors. *Osteology guidelines for oral & maxillofacial regeneration clinical research*: 135-144.
- Bosshardt, D. D., Chappuis, V. & Buser, D. (2017) Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: Current knowledge and open questions. *Periodontol 2000* **73**: 22-40.
- Bosshardt, D. D., Salvi, G. E., Huynh-Ba, G., Ivanovski, S., Donos, N. & Lang, N. P. (2011) The role of bone debris in early healing adjacent to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in man. *Clin Oral Implants Res* **22**: 357-364.
- Boyce, B. F. & Xing, L. (2006) Osteoclasts, no longer osteoblast slaves. *Nat Med* **12**: 1356-1358.
- Branemark, P. I., Hansson, B. O., Adell, R., Breine, U., Lindstrom, J., Hallen, O. & Ohman, A. (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* **16**: 1-132.
- Burchardt, H. (1983) The biology of bone graft repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*: 28-42.
- Buser, D., Chappuis, V., Kuchler, U., Bornstein, M. M., Wittneben, J. G., Buser, R., Cavusoglu, Y. & Belser, U. C. (2013) Long-term stability of early implant placement with contour augmentation. *J Dent Res* **92**: 176S-182S.
- Buser, D., Ingimarsson, S., Dula, K., Lussi, A., Hirt, H. P. & Belser, U. C. (2002) Long-term stability of osseointegrated implants in augmented bone: A 5-year prospective study in partially edentulous patients. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **22**: 109-117.
- Caballe-Serrano, J., Sawada, K., Miron, R. J., Bosshardt, D. D., Buser, D. & Gruber, R. (2017) Collagen barrier membranes adsorb growth factors liberated from autogenous bone chips. *Clin Oral Implants Res* **28**: 236-241.
- Carmagnola, D., Adriaens, P. & Berglundh, T. (2003) Healing of human extraction sockets filled with bio-oss. *Clin Oral Implants Res* **14**: 137-143.
- Cawood, J. I. & Howell, R. A. (1988) A classification of the edentulous jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **17**: 232-236.
- Chiapasco, M., Abati, S., Romeo, E. & Vogel, G. (1999) Clinical outcome of autogenous bone blocks or guided bone regeneration with e-ptfe membranes for the reconstruction of narrow edentulous ridges. *Clin Oral Implants Res* **10**: 278-288.
- Chiapasco, M., Colletti, G., Coggiola, A., Di Martino, G., Anello, T. & Romeo, E. (2015) Clinical outcome of the use of fresh frozen allogeneic bone grafts for the

- reconstruction of severely resorbed alveolar ridges: Preliminary results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* **30**: 450-460.
- Chiapasco, M., Di Martino, G., Anello, T., Zaniboni, M. & Romeo, E. (2015) Fresh frozen versus autogenous iliac bone for the rehabilitation of the extremely atrophic maxilla with onlay grafts and endosseous implants: Preliminary results of a prospective comparative study. *Clin Implant Dent Relat Res* **17 Suppl 1**: e251-266.
- Chiapasco, M. & Zaniboni, M. (2009) Clinical outcomes of gbr procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* **20 Suppl 4**: 113-123.
- Colnot, C., Romero, D. M., Huang, S., Rahman, J., Currey, J. A., Nanci, A., Brunski, J. B. & Helms, J. A. (2007) Molecular analysis of healing at a bone-implant interface. *J Dent Res* **86**: 862-867.
- Cordaro, L., Amade, D. S. & Cordaro, M. (2002) Clinical results of alveolar ridge augmentation with mandibular block bone grafts in partially edentulous patients prior to implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **13**: 103-111.
- Cordaro, L., Torsello, F., Miuccio, M. T., di Torresanto, V. M. & Eliopoulos, D. (2011) Mandibular bone harvesting for alveolar reconstruction and implant placement: Subjective and objective cross-sectional evaluation of donor and recipient site up to 4 years. *Clinical Oral Implants Research* **22**: 1320-1326.
- Cordaro, L., Torsello, F., Morcavallo, S. & di Torresanto, V. M. (2011) Effect of bovine bone and collagen membranes on healing of mandibular bone blocks: A prospective randomized controlled study. *Clinical Oral Implants Research* **22**: 1145-1150.
- Cremonini, C. C., Dumas, M., Pannuti, C., Lima, L. A. & Cavalcanti, M. G. (2010) Assessment of the availability of bone volume for grafting in the donor retromolar region using computed tomography: A pilot study. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants* **25**: 374-378.
- Dahlin, C., Lekholm, U., Becker, W., Becker, B., Higuchi, K., Callens, A. & van Steenberghe, D. (1995) Treatment of fenestration and dehiscence bone defects around oral implants using the guided tissue regeneration technique: A prospective multicenter study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **10**: 312-318.
- Dahlin, C., Sennerby, L., Lekholm, U., Linde, A. & Nyman, S. (1989) Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: An experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* **4**: 19-25.
- De Santis, E., Lang, N. P., Scala, A., Vigano, P., Salata, L. A. & Botticelli, D. (2012) Healing outcomes at implants installed in grafted sites: An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* **23**: 340-350.
- De Stavola, L. & Ortiz-Vigón, A. (2017) Reconstrucción de la atrofia severa del maxilar posterior. A propósito de un caso. *Perio Clin* **3**: 36-43.
- De Stavola, L. & Tunkel, J. (2013) A new approach to maintenance of regenerated autogenous bone volume: Delayed relining with xenograft and resorbable membrane. *Int J Oral Maxillofac Implants* **28**: 1062-1067.
- Deluiz, D., Santos Oliveira, L., Ramoa Pires, F., Reiner, T., Armada, L., Nunes, M. A. & Muniz Barretto Tinoco, E. (2017) Incorporation and remodeling of bone block allografts in the maxillary reconstruction: A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* **19**: 180-194.



- Derks, J., Hakansson, J., Wennstrom, J. L., Tomasi, C., Larsson, M. & Berglundh, T. (2015) Effectiveness of implant therapy analyzed in a swedish population: Early and late implant loss. *J Dent Res* **94**: 44S-51S.
- Derks, J., Hakansson, J., Wennstrom, J. L., Tomasi, C., Larsson, M. & Berglundh, T. (2015) Effectiveness of implant therapy analyzed in a swedish population: Early and late implant loss. *Journal of Dental Research* **94**: 44S-51S.
- Dias, R. R., Sehn, F. P., de Santana Santos, T., Silva, E. R., Chaushu, G. & Xavier, S. P. (2016) Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clin Oral Implants Res* **27**: 39-46.
- Dias, R. R., Sehn, F. P., de Santana Santos, T., Silva, E. R., Chaushu, G. & Xavier, S. P. (2016) Corticocancellous fresh-frozen allograft bone blocks for augmenting atrophied posterior mandibles in humans. *Clinical Oral Implants Research* **27**: 39-46.
- Donos, N., Mardas, N. & Chadha, V. (2008) Clinical outcomes of implants following lateral bone augmentation: Systematic assessment of available options (barrier membranes, bone grafts, split osteotomy). *Journal of Clinical Periodontology* **35**: 173-202.
- Dossa, T., Arabian, A., Windle, J. J., Dedhar, S., Teitelbaum, S. L., Ross, F. P., Roodman, G. D. & St-Arnaud, R. (2010) Osteoclast-specific inactivation of the integrin-linked kinase (ilK) inhibits bone resorption. *J Cell Biochem* **110**: 960-967.
- Ducy, P., Desbois, C., Boyce, B., Pinero, G., Story, B., Dunstan, C., Smith, E., Bonadio, J., Goldstein, S., Gundberg, C., Bradley, A. & Karsenty, G. (1996) Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* **382**: 448-452.
- Florencio-Silva, R., Sasso, G. R., Sasso-Cerri, E., Simoes, M. J. & Cerri, P. S. (2015) Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int* **2015**: 421746.
- Friedmann, A., Strietzel, F. P., Marezki, B., Pitaru, S. & Bernimoulin, J. P. (2002) Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res* **13**: 587-594.
- Galindo-Moreno, P., Hernandez-Cortes, P., Aneiros-Fernandez, J., Camara, M., Mesa, F., Wallace, S. & O'Valle, F. (2014) Morphological evidences of bio-oss(r) colonization by cd44-positive cells. *Clin Oral Implants Res* **25**: 366-371.
- Gielkens, P. F., Schortinghuis, J., de Jong, J. R., Paans, A. M., Ruben, J. L., Raghoobar, G. M., Stegenga, B. & Bos, R. R. (2008) The influence of barrier membranes on autologous bone grafts. *Journal of Dental Research* **87**: 1048-1052.
- Gottlow, J., Nyman, S., Karring, T. & Lindhe, J. (1984) New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* **11**: 494-503.
- Gruber, R., Stadlinger, B. & Terheyden, H. (2016) Cell-to-cell communication in guided bone regeneration: Molecular and cellular mechanisms. *Clin Oral Implants Res*.
- Guo, S. & Dipietro, L. A. (2010) Factors affecting wound healing. *J Dent Res* **89**: 219-229.
- Haas, R., Haidvogel, D., Donath, K. & Watzek, G. (2002) Freeze-dried homogeneous and heterogeneous bone for sinus augmentation in sheep. Part i: Histological findings. *Clin Oral Implants Res* **13**: 396-404.
- Hammerle, C. H. & Jung, R. E. (2003) Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontology 2000* **33**: 36-53.
- Hammerle, C. H., Jung, R. E. & Feloutzis, A. (2002) A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone

- regeneration) in partially edentulous patients. *J Clin Periodontol* **29 Suppl 3**: 226-231; discussion 232-223.
- Hammerle, C. H., Jung, R. E., Yaman, D. & Lang, N. P. (2008) Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: A report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Implants Res* **19**: 19-25.
- Hammerle, C. H., Olah, A. J., Schmid, J., Fluckiger, L., Gogolewski, S., Winkler, J. R. & Lang, N. P. (1997) The biological effect of natural bone mineral on bone neoformation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res* **8**: 198-207.
- Hansson, S. & Halldin, A. (2012) Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. *Journal of Dental Biomechanics* **3**: 1758736012456543.
- Hawthorne, A. C., Xavier, S. P., Okamoto, R., Salvador, S. L., Antunes, A. A. & Salata, L. A. (2013) Immunohistochemical, tomographic, and histological study on onlay bone graft remodeling. Part iii: Allografts. *Clin Oral Implants Res* **24**: 1164-1172.
- Hurley, L. A., Stinchfield, F. E., Bassett, A. L. & Lyon, W. H. (1959) The role of soft tissues in osteogenesis. An experimental study of canine spine fusions. *The Journal of bone and joint surgery American* **41-A**: 1243-1254.
- Ito, K., Nanba, K. & Murai, S. (1998) Effects of bioabsorbable and non-resorbable barrier membranes on bone augmentation in rabbit calvaria. *Journal of Periodontology* **69**: 1229-1237.
- Jacobs, R. & Quirynen, M. (2014) Dental cone beam computed tomography: Justification for use in planning oral implant placement. *Periodontol 2000* **66**: 203-213.
- Jensen, S. S., Aaboe, M., Pinholt, E. M., Hjorting-Hansen, E., Melsen, F. & Ruyter, I. E. (1996) Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **11**: 55-66.
- Jensen, S. S., Bosshardt, D. D., Gruber, R. & Buser, D. (2014) Long-term stability of contour augmentation in the esthetic zone: Histologic and histomorphometric evaluation of 12 human biopsies 14 to 80 months after augmentation. *J Periodontol* **85**: 1549-1556.
- Jensen, S. S., Broggini, N., Hjorting-Hansen, E., Schenk, R. & Buser, D. (2006) Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* **17**: 237-243.
- Jensen, S. S., Gruber, R., Buser, D. & Bosshardt, D. D. (2015) Osteoclast-like cells on deproteinized bovine bone mineral and biphasic calcium phosphate: Light and transmission electron microscopical observations. *Clin Oral Implants Res* **26**: 859-864.
- Jensen, S. S. & Terheyden, H. (2009) Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: Clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* **24 Suppl**: 218-236.
- Jung, R. E., Glauser, R., Scharer, P., Hammerle, C. H., Sailer, H. F. & Weber, F. E. (2003) Effect of rhbmp-2 on guided bone regeneration in humans. *Clin Oral Implants Res* **14**: 556-568.
- Jung, R. E., Herzog, M., Wolleb, K., Ramel, C. F., Thoma, D. S. & Hammerle, C. H. (2016) A randomized controlled clinical trial comparing small buccal dehiscence defects around dental implants treated with guided bone regeneration or left for spontaneous healing. *Clinical Oral Implants Research*.

- Kang, H., Shih, Y. R., Nakasaki, M., Kabra, H. & Varghese, S. (2016) Small molecule-driven direct conversion of human pluripotent stem cells into functional osteoblasts. *Sci Adv* **2**: e1600691.
- Karring, T., Nyman, S. & Lindhe, J. (1980) Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol* **7**: 96-105.
- Khan, S. N., Cammisa, F. P., Jr., Sandhu, H. S., Diwan, A. D., Girardi, F. P. & Lane, J. M. (2005) The biology of bone grafting. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* **13**: 77-86.
- Kostopoulos, L. & Karring, T. (1994) Augmentation of the rat mandible using guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research* **5**: 75-82.
- Kristensen, H. B., Andersen, T. L., Marcussen, N., Rolighed, L. & Delaisse, J. M. (2013) Increased presence of capillaries next to remodeling sites in adult human cancellous bone. *J Bone Miner Res* **28**: 574-585.
- Kuchler, U. & von Arx, T. (2014) Horizontal ridge augmentation in conjunction with or prior to implant placement in the anterior maxilla: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* **29 Suppl**: 14-24.
- Kusumbe, A. P., Ramasamy, S. K. & Adams, R. H. (2014) Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature* **507**: 323-328.
- Lee, M. H., Oh, N., Lee, S. W., Leesungbok, R., Kim, S. E., Yun, Y. P. & Kang, J. H. (2010) Factors influencing osteoblast maturation on microgrooved titanium substrata. *Biomaterials* **31**: 3804-3815.
- Li, H., Pujic, Z., Xiao, Y. & Bartold, P. M. (2000) Identification of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in commercial demineralized freeze-dried bone allograft preparations: Pilot study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* **2**: 110-117.
- Lindhe, J., Araujo, M. G., Bufler, M. & Liljenberg, B. (2013) Biphasic alloplastic graft used to preserve the dimension of the edentulous ridge: An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* **24**: 1158-1163.
- Liu, J. & Kerns, D. G. (2014) Mechanisms of guided bone regeneration: A review. *The Open Dentistry Journal* **8**: 56-65.
- Lutz, R., Neukam, F. W., Simion, M. & Schmitt, C. M. (2015) Long-term outcomes of bone augmentation on soft and hard-tissue stability: A systematic review. *Clin Oral Implants Res* **26 Suppl 11**: 103-122.
- Machtei, E. E. (2001) The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: A meta-analysis. *J Periodontol* **72**: 512-516.
- Majors, A. K., Boehm, C. A., Nitto, H., Midura, R. J. & Muschler, G. F. (1997) Characterization of human bone marrow stromal cells with respect to osteoblastic differentiation. *J Orthop Res* **15**: 546-557.
- Marti, E., Wang, X., Jambari, N. N., Rhyner, C., Olzhausen, J., Perez-Barea, J. J., Figueredo, G. P. & Alcocer, M. J. (2015) Novel in vitro diagnosis of equine allergies using a protein array and mathematical modelling approach: A proof of concept using insect bite hypersensitivity. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **167**: 171-177.
- Mellonig, J. T., Bowers, G. M. & Bailey, R. C. (1981) Comparison of bone graft materials. Part i. New bone formation with autografts and allografts determined by strontium-85. *J Periodontol* **52**: 291-296.
- Mellonig, J. T., Bowers, G. M. & Cotton, W. R. (1981) Comparison of bone graft materials. Part ii. New bone formation with autografts and allografts: A histological evaluation. *J Periodontol* **52**: 297-302.

- Milani, S., Dal Pozzo, L., Rasperini, G., Sforza, C. & Dellavia, C. (2016) Deproteinized bovine bone remodeling pattern in alveolar socket: A clinical immunohistological evaluation. *Clin Oral Implants Res* **27**: 295-302.
- Moraschini, V., Poubel, L. A., Ferreira, V. F. & Barboza Edos, S. (2015) Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **44**: 377-388.
- Moses, O., Pitaru, S., Artzi, Z. & Nemcovsky, C. E. (2005) Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: A comparative clinical study. *Clinical Oral Implants Research* **16**: 210-219.
- Needleman, I., Chin, S., O'Brien, T., Petrie, A. & Donos, N. (2012) Systematic review of outcome measurements and reference group(s) to evaluate and compare implant success and failure. *J Clin Periodontol* **39 Suppl 12**: 122-132.
- Neve, A., Corrado, A. & Cantatore, F. P. (2013) Osteocalcin: Skeletal and extra-skeletal effects. *J Cell Physiol* **228**: 1149-1153.
- Nissan, J., Marilena, V., Gross, O., Mardinger, O. & Chaushu, G. (2011) Histomorphometric analysis following augmentation of the posterior mandible using cancellous bone-block allograft. *J Biomed Mater Res A* **97**: 509-513.
- Nkenke, E., Radespiel-Troger, M., Wiltfang, J., Schultze-Mosgau, S., Winkler, G. & Neukam, F. W. (2002) Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: A prospective study. *Clinical Oral Implants Research* **13**: 514-521.
- Nyman, R., Magnusson, M., Sennerby, L., Nyman, S. & Lundgren, D. (1995) Membrane-guided bone regeneration. Segmental radius defects studied in the rabbit. *Acta Orthop Scand* **66**: 169-173.
- Nyman, S. (1991) Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* **18**: 494-498.
- Nyman, S., Karring, T., Lindhe, J. & Planten, S. (1980) Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *Journal of Clinical Periodontology* **7**: 394-401.
- Ortiz-Vigón, A., Martinez-Villa, S., Suarez, I., Gross, E., Vignoletti, F. & Sanz, M. (2017b) Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of collagenated xenogeneic bone block on lateral bone augmentation for staged implant placement: A prospective single-arm clinical study. *International Journal of Implant Dentistry*.
- Ortiz-Vigón, A., Suarez, I., Martinez-Villa, S., Sanz-Martín, I. & Sanz, M. (2017a) Safety and performance of a novel collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar crest augmentation for staged implant placement. *Clin Oral Implants Res* **Under review**.
- Owens, K. W. & Yukna, R. A. (2001) Collagen membrane resorption in dogs: A comparative study. *Implant Dent* **10**: 49-58.
- Pape, H. C., Evans, A. & Kobbe, P. (2010) Autologous bone graft: Properties and techniques. *J Orthop Trauma* **24 Suppl 1**: S36-40.
- Park, S. H., Lee, K. W., Oh, T. J., Misch, C. E., Shotwell, J. & Wang, H. L. (2008) Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation. *Clin Oral Implants Res* **19**: 32-41.
- Pilipchuk, S. P., Plonka, A. B., Monje, A., Taut, A. D., Lanis, A., Kang, B. & Giannobile, W. V. (2015) Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dent Mater* **31**: 317-338.

- Pistilli, R., Felice, P., Piatelli, M., Nisii, A., Barausse, C. & Esposito, M. (2014) Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: Preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *European Journal of Oral Implantology* **7**: 153-171.
- Pontzer, H., Lieberman, D. E., Momin, E., Devlin, M. J., Polk, J. D., Hallgrímsson, B. & Cooper, D. M. (2006) Trabecular bone in the bird knee responds with high sensitivity to changes in load orientation. *Journal of Experimental Biology* **209**: 57-65.
- Qin, Y. X., Rubin, C. T. & McLeod, K. J. (1998) Nonlinear dependence of loading intensity and cycle number in the maintenance of bone mass and morphology. *J Orthop Res* **16**: 482-489.
- Rakhmatia, Y. D., Ayukawa, Y., Furuhashi, A. & Koyano, K. (2013) Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *Journal of Prosthodontic Research* **57**: 3-14.
- Rasmusson, L., Roos, J. & Bystedt, H. (2005) A 10-year follow-up study of titanium dioxide-blasted implants. *Clin Implant Dent Relat Res* **7**: 36-42.
- Renvert, S., Polyzois, I. & Claffey, N. (2011) How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *Journal of Clinical Periodontology* **38 Suppl 11**: 214-222.
- Retzepi, M. & Donos, N. (2010) Guided bone regeneration: Biological principle and therapeutic applications. *Clinical Oral Implants Research* **21**: 567-576.
- Roccuzzo, M., De Angelis, N., Bonino, L. & Aglietta, M. (2010) Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: Implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res* **21**: 490-496.
- Rothamel, D., Schwarz, F., Fienitz, T., Smeets, R., Dreiseidler, T., Ritter, L., Happe, A. & Zoller, J. (2012) Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: Results of in vitro and in vivo examinations. *Int J Oral Maxillofac Implants* **27**: 146-154.
- Sanz, M., Ferrantino, L., Vignoletti, F., de Sanctis, M. & Berglundh, T. (2017) Guided bone regeneration of non-contained mandibular buccal bone defects using deproteinized bovine bone mineral and a collagen membrane: An experimental in vivo investigation. *Clin Oral Implants Res*.
- Sanz, M. & Vignoletti, F. (2014) Endpoints in oral and maxillofacial regeneration clinical trials. In: Giannobile wvl, lang np, tonetti ms, editors. *Osteology guidelines for oral & maxillofacial regeneration clinical research*.: 69-88.
- Sanz, M. & Vignoletti, F. (2015) Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dental Materials* **31**: 640-647.
- Sanz-Sanchez, I., Ortiz-Vigon, A., Sanz-Martin, I., Figuero, E. & Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research* **94**: 128S-142S.
- Saulacic, N., Bosshardt, D. D., Jensen, S. S., Miron, R. J., Gruber, R. & Buser, D. (2015) Impact of bone graft harvesting techniques on bone formation and graft resorption: A histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical Oral Implants Research* **26**: 383-391.
- Scantlebury, T. V. (1993) 1982-1992: A decade of technology development for guided tissue regeneration. *Journal of Periodontology* **64**: 1129-1137.
- Scarano, A., Carinci, F., Assenza, B., Piattelli, M., Murmura, G. & Piattelli, A. (2011) Vertical ridge augmentation of atrophic posterior mandible using an inlay

- technique with a xenograft without miniscrews and miniplates: Case series. *Clin Oral Implants Res* **22**: 1125-1130.
- Schmidmaier, G., Herrmann, S., Green, J., Weber, T., Scharfenberger, A., Haas, N. P. & Wildemann, B. (2006) Quantitative assessment of growth factors in reaming aspirate, iliac crest, and platelet preparation. *Bone* **39**: 1156-1163.
- Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L. & Karring, T. (2003) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **23**: 313-323.
- Schwartz, Z., Somers, A., Mellonig, J. T., Carnes, D. L., Jr., Dean, D. D., Cochran, D. L. & Boyan, B. D. (1998) Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation is dependent on donor age but not gender. *J Periodontol* **69**: 470-478.
- Schwarz, F., Ferrari, D., Balic, E., Buser, D., Becker, J. & Sager, M. (2010) Lateral ridge augmentation using equine- and bovine-derived cancellous bone blocks: A feasibility study in dogs. *Clin Oral Implants Res* **21**: 904-912.
- Schwarz, F., Herten, M., Sager, M., Wieland, M., Dard, M. & Becker, J. (2007) Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional sla titanium implants: Preliminary results of a pilot study in dogs. *Clin Oral Implants Res* **18**: 481-488.
- Schwarz, F., Mihatovic, I., Ghanaati, S. & Becker, J. (2016) Performance and safety of collagenated xenogeneic bone block for lateral alveolar ridge augmentation and staged implant placement. A monocenter, prospective single-arm clinical study. *Clinical Oral Implants Research*.
- Schwarz, F., Rothamel, D., Herten, M., Wustefeld, M., Sager, M., Ferrari, D. & Becker, J. (2008) Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: An experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* **19**: 402-415.
- Schwarz, F., Sahm, N. & Becker, J. (2012) Impact of the outcome of guided bone regeneration in dehiscence-type defects on the long-term stability of peri-implant health: Clinical observations at 4 years. *Clinical Oral Implants Research* **23**: 191-196.
- Seeman, E. & Delmas, P. D. (2006) Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* **354**: 2250-2261.
- Seibert, J. S. (1983) Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part i. Technique and wound healing. *Compend Contin Educ Dent* **4**: 437-453.
- Simion, M., Baldoni, M., Rossi, P. & Zaffe, D. (1994) A comparative study of the effectiveness of e-ptfe membranes with and without early exposure during the healing period. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **14**: 166-180.
- Simion, M., Jovanovic, S. A., Trisi, P., Scarano, A. & Piattelli, A. (1998) Vertical ridge augmentation around dental implants using a membrane technique and autogenous bone or allografts in humans. *Int J Periodontics Restorative Dent* **18**: 8-23.
- Singh, R., Singh, D. & Singh, A. (2016) Radiation sterilization of tissue allografts: A review. *World J Radiol* **8**: 355-369.

- Skedros, J. G. & Baucom, S. L. (2007) Mathematical analysis of trabecular 'trajectories' in apparent trajectorial structures: The unfortunate historical emphasis on the human proximal femur. *Journal of Theoretical Biology* **244**: 15-45.
- Spin-Neto, R., Stavropoulos, A., Coletti, F. L., Faeda, R. S., Pereira, L. A. & Marcantonio, E., Jr. (2014) Graft incorporation and implant osseointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clinical Oral Implants Research* **25**: 226-233.
- Spin-Neto, R., Stavropoulos, A., Coletti, F. L., Pereira, L. A., Marcantonio, E., Jr. & Wenzel, A. (2015) Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts--a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. *Clin Oral Implants Res* **26**: 747-752.
- Spray, J. R., Black, C. G., Morris, H. F. & Ochi, S. (2000) The influence of bone thickness on facial marginal bone response: Stage 1 placement through stage 2 uncovering. *Annals Periodontology* **5**: 119-128.
- Stadelmann, W. K., Digenis, A. G. & Tobin, G. R. (1998) Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg* **176**: 26S-38S.
- Stanford, C. M. & Brand, R. A. (1999) Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *Journal of Prosthetic Dentistry* **81**: 553-561.
- Stucki, U., Schmid, J., Hammerle, C. F. & Lang, N. P. (2001) Temporal and local appearance of alkaline phosphatase activity in early stages of guided bone regeneration. A descriptive histochemical study in humans. *Clin Oral Implants Res* **12**: 121-127.
- Takahashi, N., Maeda, K., Ishihara, A., Uehara, S. & Kobayashi, Y. (2011) Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by rankl and wnt signals. *Front Biosci (Landmark Ed)* **16**: 21-30.
- Temiyasathit, S. & Jacobs, C. R. (2010) Osteocyte primary cilium and its role in bone mechanotransduction. *Ann N Y Acad Sci* **1192**: 422-428.
- Terheyden, H., Lang, N. P., Bierbaum, S. & Stadlinger, B. (2012) Osseointegration--communication of cells. *Clin Oral Implants Res* **23**: 1127-1135.
- Testori, T., Iezzi, G., Manzoni, L., Fratto, G., Piattelli, A. & Weinstein, R. L. (2012) High temperature-treated bovine porous hydroxyapatite in sinus augmentation procedures: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* **32**: 295-301.
- Tezval, M., Biblis, M., Sehmisch, S., Schmelz, U., Kolios, L., Rack, T., Stuermer, K. M. & Stuermer, E. K. (2011) Improvement of femoral bone quality after low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the ovariectomized rat as an osteopenia model. *Calcified Tissue International* **88**: 33-40.
- Timoshenko, S. & Goodier, J. N. (1969) Theory of elasticity. 3d edition, New York,: McGraw-Hill.
- Tonetti, M., Palmer, R. & Working Group 2 of the, V. E. W. o. P. (2012) Clinical research in implant dentistry: Study design, reporting and outcome measurements: Consensus report of working group 2 of the viii european workshop on periodontology. *J Clin Periodontol* **39 Suppl 12**: 73-80.
- Troeltzsch, M., Troeltzsch, M., Kauffmann, P., Gruber, R., Brockmeyer, P., Moser, N., Rau, A. & Schliephake, H. (2016) Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* **44**: 1618-1629.
- Van Assche, N., Michels, S., Naert, I. & Quirynen, M. (2013) Randomized controlled trial to compare two bone substitutes in the treatment of bony dehiscences. *Clin Implant Dent Relat Res* **15**: 558-568.

- Vazquez, M., Evans, B. A., Riccardi, D., Evans, S. L., Ralphs, J. R., Dillingham, C. M. & Mason, D. J. (2014) A new method to investigate how mechanical loading of osteocytes controls osteoblasts. *Front Endocrinol (Lausanne)* **5**: 208.
- Vervaeke, S., Collaert, B., Cosyn, J., Deschepper, E. & De Bruyn, H. (2015) A multifactorial analysis to identify predictors of implant failure and peri-implant bone loss. *Clin Implant Dent Relat Res* **17 Suppl 1**: e298-307.
- von Arx, T., Hafliger, J. & Chappuis, V. (2005) Neurosensory disturbances following bone harvesting in the symphysis: A prospective clinical study. *Clinical Oral Implants Research* **16**: 432-439.
- Warrer, K., Karring, T., Nyman, S. & Gogolewski, S. (1992) Guided tissue regeneration using biodegradable membranes of polylactic acid or polyurethane. *J Clin Periodontol* **19**: 633-640.
- Wolff, J. (1892) *Das Gesetz der Transformation der Knochen*: Berlin: August Hirschwald.
- Xiong, J., Onal, M., Jilka, R. L., Weinstein, R. S., Manolagas, S. C. & O'Brien, C. A. (2011) Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* **17**: 1235-1241.
- Zamborsky, R., Svec, A., Bohac, M., Kilian, M. & Kokavec, M. (2016) Infection in bone allograft transplants. *Exp Clin Transplant* **14**: 484-490.
- Zimmermann, M., Caballe-Serrano, J., Bosshardt, D. D., Ankersmit, H. J., Buser, D. & Gruber, R. (2015) Bone-conditioned medium changes gene expression in bone-derived fibroblasts. *Int J Oral Maxillofac Implants* **30**: 953-958.
- Zitzmann, N. U., Naef, R. & Scharer, P. (1997) Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with bio-oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants* **12**: 844-852.



Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica

# Anexos

<b>Abreviaciones .....</b>	<b>103</b>
----------------------------	------------

<b>Autorizaciones .....</b>	<b>105</b>
-----------------------------	------------

Universidad Complutense de Madrid .....	105
---	-----

Certificaciones del producto investigado .....	107
--	-----

Certificaciones del investigador .....	109
--	-----

Autorización del comité ético .....	111
-------------------------------------	-----

Registro de la investigación .....	113
------------------------------------	-----

<b>Reconocimientos .....</b>	<b>115</b>
------------------------------	------------



# Abreviaciones

Osteopontina: **OSP**

Interleucina **TRAP**

Osteocalcina: **OSC**

Fosfatasa alcalina: **ALP**

Osteoprotegerina: **OPG**

Membrana de colágeno nativo bicapa: **NBCM**

Hueso xenogénico colagenado en bloque: **CXBB**

Hueso bovino desproteinizado mineralizado: **DBBM**

Interleucina: **IL**

Neuropilina: **Nrp**

Factor de necrosis tumoral: **TNF**

Proteína morfo-genética ósea: **BMP**

Proteína quimio-atrayente monocitaria: **MCP**

Receptor activador del factor nuclear kappa-B: **RANK**

Ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa-B: **RANKL**

Factor de crecimiento endotelial vascular: **VEGF**

Receptor factor de crecimiento endotelial vascular: **VEGFR**

Factor de crecimiento derivado de plaquetas: **PDGF**

Inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular: **VEGI**

Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos: **M-CSF**

Factor de crecimiento insulínico: **IGF**

Factor de crecimiento de fibroblastos: **FGF**

Factor derivado del epitelio pigmentario: **PEDF**

Factor de crecimiento de tejido conectivo: **CTGF**

Diferencia media ponderada: **WMD**

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses: **PRISMA**

Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal de la cresta ósea alveolar atrófica



Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Odontología

JOSE CARLOS DE LA MACORRA GARCÍA, DECANO DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor **Geistlich Farma AG** para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico titulado ***"Estudio multicéntrico de seguimiento clínico postcomercialización (PMCF) sobre el aumento del borde alveolar horizontal con Bio-Graft®."*** (Código **10828-019**) que será realizado por el Prof. Mariano Sanz Alonso como investigador principal.

Que estima que tanto el investigador principal como sus colaboradores son idóneos para la realización del plan de investigación propuesto y que las instalaciones del centro donde está previsto realizar el mismo reúnen las condiciones adecuadas para su ejecución.

Madrid, 22 de Octubre de 2013





Product Service

# EC Certificate

## EC Design-Examination Certificate

Directive 93/42/EEC on Medical Devices (MDD), Annex II (4)  
(Devices in Class III)

No. G7 11 04 39446 050

**Manufacturer:****Geistlich Pharma AG**

Bahnhofstr. 40  
6110 Wolhusen  
SWITZERLAND

**Product:****Bone substitutes**

The Certification Body of TÜV SÜD Product Service GmbH declares that a design examination has been carried out on the respective devices in accordance with MDD Annex II (4). The design of the devices conforms to the requirements of this Directive. For marketing of these devices an additional Annex II certificate is mandatory. See also notes overleaf.

**Report no.:**

71366445

**Valid from:**

2011-06-20

**Valid until:**

2016-06-19

**Date,** 2011-06-21

Hans-Heiner Junker

TÜV SÜD Product Service GmbH is Notified Body with identification no. 0123

Page 1 of 2





Product Service

**EC Certificate****EC Design-Examination Certificate**

Directive 93/42/EEC on Medical Devices (MDD), Annex II (4)  
(Devices in Class III)

**No. G7 11 04 39446 050****Model(s):** Geistlich Bio-Graft®**Parameters:** 10 x 10 x 5 mm**Facility(ies):** Geistlich Pharma AG  
Bahnhofstr. 40, 6110 Wolhusen, SWITZERLAND

# CERTIFICATE



Osteology Research Academy™

**CORE MODULE  
GOOD RESEARCH PRACTICE AND  
ESSENTIALS OF RESEARCH  
METHODOLOGY**

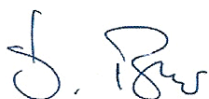
We herewith confirm the participation of

**DR. ALBERTO ORTIZ-VIGON**

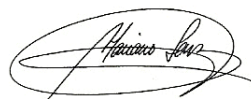
at the Osteology Research Academy  
from September 19 - September 23, 2011

In total the attended courses of the core module comprise 56 hours of advanced training.

Lucerne, September 23, 2011



**Prof. Daniel Buser**  
Chairman



**Prof. Mariano Sanz**  
Chairman

## **Certificate of Attendance**

**Dr. Alberto Ortiz - Vigón**

Has successfully participated in the training

**Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice according to ISO 14155:2011**

On 4 March 2014 in Madrid, Spain

Main objectives of the training were

- Ethical considerations
- Informed consent process
- Planning and conduct of clinical investigations
- Clinical investigation documents and documentation
- AE procedures
- Device deficiency procedures
- Responsibilities of the sponsor
- Responsibilities of the principal investigator
- Site selection
- Initiation of an investigation site
- Monitoring
- Data management

5 March 2014



Gudrun Denke  
Deputy Director and Quality Officer  
Preclinical and Clinical Research & Development

**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 04/12/2013, acta 12.1/13 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Estudio multicéntrico de seguimiento clínico postcomercialización (PMCF) sobre el aumento del borde alveolar horizontal con Bio-Graft® Geistlich"**

**Código Promotor:** 10828-019

**Código Interno:** 13/404-P

**Promotor:** Geistlich Pharma AG

**Monitor/CRO:** Pierrel Research Europe GmbH

**Versión Protocolo:** 1 de 12 de julio de 2013

**Versión Hoja Información al Paciente:** GENERAL / version 1, 03 de diciembre de 2013)

**2º.** Considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos establecidos en la legislación vigente en cuanto a Investigación Clínica con Productos Sanitarios, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

**3º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**4º.** Este CEIC acepta que dicho ensayo sea realizado en:

Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid Prof. Dr Mariano Sanz

Lo que firmo en Madrid, a 11 de diciembre de 2013



Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

**1º.** Que ha evaluado la propuesta del promotor como comité referencia para que se realice la **Enmienda relevante 1** en el estudio:

**Título:** *"Estudio multicéntrico de seguimiento clínico postcomercialización (PMCF) sobre el aumento del borde alveolar horizontal con Bio-Graft® Geistlich"*

**Código Promotor:** 10828-019

**Código Interno:** 13/404-P

**Promotor:** Geistlich Pharma AG

**Monitor/CRO:** Pierrel Research Europe GmbH

**Versión Protocolo:** 1 de 12 de julio de 2013

**Versión Hoja Información al Paciente:** GENERAL / versión 1, 03 de diciembre de 2013)

**2º.** La modificación solicita:

Mod. Documentación: Hoja Información Paciente (HIP)	
Versión HIP	GENERAL / ICF Versión 2 - 17 de noviembre de 2015

**3º.** Este CEIC, en la reunión celebrada el día 3 de febrero de 2016, acta nº 2.1/16, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de la modificación al estudio en el centro.

**4º.** En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente - Real Decreto 223/2004 - para que la decisión del citado CEIC sea válida. El CEIC tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

**5º.** El CEIC Hospital Clínico San Carlos a fecha 3 de febrero de 2016 estaba compuesto por:

• Presidenta	<b>Dra. M. García Arenillas</b>	Esp. Farmacología Clínica
• Vicepresidente	<b>Dr. J.M. Ladero Quesada</b>	Esp. Aparato Digestivo
• Secretario	<b>Dr. A. Marcos Dolado</b>	Esp. Neurología
• Vocal	<b>Dr. F.J. Martín Sánchez</b>	Esp. Urgencias
• Vocal	<b>D. A. Cerón Sánchez</b>	Otras No Sanitarias
• Vocal	<b>D<sup>a</sup>. M. Sáenz de Tejada López</b>	Farmacia
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> M.P. Conejero Montero</b>	Ldo. Derecho
• Vocal	<b>Dr. M. Carnero Alcázar</b>	Esp. Cirugía Cardiovascular
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> S. Gil Useros</b>	Enfermería



3 de febrero de 2016

**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

• Vocal	<b>Dr. J.C. Pontes Navarro</b>	Esp. Medicina Interna
• Vocal	<b>Dr. J.A. García Sáenz</b>	Esp. Oncología Médica
• Vocal	<b>D<sup>a</sup> A. Añino Alba</b>	Atención Primaria
• Vocal	<b>Dr. A.M. Molino González</b>	Esp. Medicina Interna
• Vocal	<b>Dr. C. Verdejo Bravo</b>	Esp. Geriatria

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Madrid, a 3 de febrero de 2016

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos





## Main

*Note: This record shows only the 20 elements of the WHO Trial Registration Data Set. To view changes that have been made to the source record, or for additional information about this trial, click on the URL below to go to the source record in the primary register.*

**Register:** German Clinical Trials Register  
**Last refreshed on:** 27 February 2017  
**Main ID:** DRKS00005641  
**Date of registration:** 10/04/2014  
**Prospective Registration:** No  
**Primary sponsor:** Geistlich Pharma AG  
**Public title:** Multicenter Post Market Clinical Follow-up (PMCF) study on horizontal ridge augmentation with Geistlich Bio-Graft®  
**Scientific title:** Multicenter Post Market Clinical Follow-up (PMCF) study on horizontal ridge augmentation with Geistlich Bio-Graft® - 10828-019  
**Date of first enrolment:** 29/10/2013  
**Target sample size:** 60  
**Recruitment status:** Recruiting  
**URL:** <http://www.drks.de/DRKS00005641>  
**Study type:** interventional  
**Study design:** Allocation: Single arm study;. Masking: Open (masking not used). Control: Uncontrolled/Single arm. Assignment: Single (group). Study design purpose: Other;  
**Phase:** N/A

## Countries of recruitment

Germany Hungary Italy Spain

## Contacts

<b>Name:</b>	Gudrun Denke	<b>Name:</b>	Gudrun Denke
<b>Address:</b>	Bahnhofstrasse 40 6110 Wolhusen Switzerland	<b>Address:</b>	Bahnhofstrasse 40 6110 Wolhusen Switzerland
<b>Telephone:</b>	+41 41 4925 608	<b>Telephone:</b>	+41 41 4925 608
<b>Email:</b>	<a href="mailto:gudrun.denke@geistlich.ch">gudrun.denke@geistlich.ch</a>	<b>Email:</b>	<a href="mailto:gudrun.denke@geistlich.ch">gudrun.denke@geistlich.ch</a>
<b>Affiliation:</b>	Geistlich Pharma AG	<b>Affiliation:</b>	Geistlich Pharma AG

## Key inclusion & exclusion criteria

Inclusion criteria: Need for horizontal ridge augmentation

Exclusion criteria: general contraindications for oral surgery, diseases or medication interfering with bone metabolism or wound healing, pregnancy and lactation, participation in other clinical trials

Age minimum: 18 Years

Age maximum: no maximum age

Gender: Both, male and female

## Health Condition(s) or Problem(s) studied

ridge width insufficient for placement of dental implants

## Intervention(s)

Intervention 1: horizontal ridge augmentation with Geistlich Bio-Graft

## Primary Outcome(s)

Visual assessment of the possibility of implant placement after 6 months healing

## Secondary Outcome(s)

assessment of gain in ridge width by means of a caliper, assessment of adverse events; soft tissue healing; peri-implant indexes; patient satisfaction

## Secondary ID(s)

48237-004/2013/OTIG

## Source(s) of Monetary Support

Geistlich Pharma AG

## Secondary Sponsor(s)

**Disclaimer:** Trials posted on this search portal are not endorsed by WHO, but are provided as a service to our users. In no event shall the World Health Organization be liable for any damages arising from the use of the information linked to in this section. None of the information obtained through use of the search portal should in any way be used in clinical care without consulting a physician or licensed health professional. WHO is not responsible for the accuracy, completeness and/or use made of the content displayed for any trial record.







# SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PERIODONCIA Y OSTEOINTEGRACIÓN

## DIPLOMA

**Dr. IGNACIO SANZ SÁNCHEZ**

Ha recibido el **PREMIO FONSECA 2016** por el artículo "*Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension: A Systematic Review and Meta-analysis*" firmado por los Dres. Sanz Sánchez I., Ortiz-Vigón A., Sanz Martín I., Figuero E., y Sanz M. y publicado en el JDR Clinical R vol. 94 • issue 9 • suppl no. 2 Research Supplement en la **50ª Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración** celebrada en Valencia del 12 al 14 de mayo de 2016.

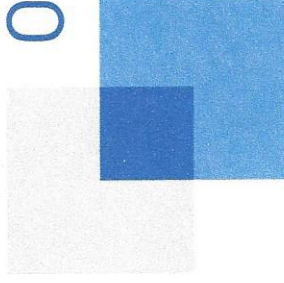
Dr. David Herrera  
Presidente

Dr. Antonio Bujaldón  
Secretario



FUNDACIÓN  
ESPAÑOLA  
DE PERIODONCIA  
E IMPLANTES  
DENTALES

Osteology Foundation



## FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE PERIODONCIA E IMPLANTES DENTALES & THE OSTEOLGY FOUNDATION

El Dr. **ALBERTO ORTIZ-VIGÓN** ha recibido **PREMIO AL MEJOR PÓSTER DE COMUNICACIÓN SEPA-OSTEOLOGY FOUNDATION**, por el trabajo "*Seguridad y eficacia de un injerto óseo en bloque para el aumento óseo lateral de la cresta ósea alveolar con atrofia severa. Análisis clínico e histológico*" firmado por Alberto Ortiz-Vigón, Iñaki Suárez, Sergio Mariano Sanz en la **50ª Reunión Anual de SEPA** celebrada en Valencia los días 12 al 14 de Mayo de 2016.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Valencia, a 14 de Mayo 2016.

**Dr. Antonio Bujaldón**  
Secretario de SEPA

**Dr. Kay Horsch**  
Director Ejecutivo Osteology Foundation





# Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en bloque para la regeneración ósea horizontal en la cresta ósea alveolar atrófica

**Alberto Ortiz-Vigón**

**Prof. Dr. D. Mariano Sanz**

Director

Departamento de Estomatología III

Facultad de Odontología

Universidad Complutense de Madrid



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**2017**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Odontología

Departamento de Estomatología III



**Eficacia de injertos de hueso xenogénicos en  
bloque para la regeneración ósea horizontal en  
la cresta ósea alveolar atrófica**

**Alberto Ortiz-Vigón**

TESIS DOCTORAL

Director

**Prof. Dr. D. Mariano Sanz**

**Madrid, 2017**